

# HISTOPATHOLOGIE DU FOIE PALUSTRE

D'après 104 ponctions-biopsies

Travail du Service des Contagieux (Professeur R. SOHIER)  
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Docteur F. BENAZET)  
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

---

## THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 DÉCEMBRE 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**SASSOT Paul**

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 12 Mars 1929 à LYON (2<sup>e</sup>) (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—  
1954



HISTO-PATHOLOGIE DU FOIE PALUSTRE

D'APRÈS 104 PONCTIONS-BIOPSIES

---

# PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen Honoraire .....  
Doyen .....  
Assesseur .....

MM. J. LEPINE  
HERMANN  
GATE

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM. NICOLAS, COLLET, CLUZET, BERARD, GUIART, PIERY, CADE, PATÉL, FAYRE,  
LEPINE, SAVY, TRILLAT, LÉRICHE, MOURIQUAND, MAZEL, LEULIER

## PROFESSEURS

|                                                           |                         |
|-----------------------------------------------------------|-------------------------|
| Clinique médicale A .....                                 | MM. FROMENT             |
| Clinique médicale B .....                                 | P. RAVAUULT             |
| Clinique chirurgicale A .....                             | SANTY                   |
| Clinique chirurgicale B .....                             | WERTHEIMER              |
| Clinique ophtalmologique .....                            | BONNET                  |
| Clinique oto-rhino-laryngologique .....                   | MAYOUX                  |
| Clinique urologique .....                                 | CIBERT                  |
| Clinique et prophylaxie de la tuberculose .....           | DUFOURT                 |
| Clinique dermatologique et syphiligraphique .....         | GATE                    |
| Clinique neuro-psychiatrique et Hygiène mentale .....     | DECHAUME                |
| Clinique des maladies infectieuses et bactériologie ..... | SEDALLIAN               |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie .....       | GUILLEMINET             |
| Clinique gynécologique .....                              | POLLOSSON               |
| Clinique obstétricale et Accouchements .....              | PIGEAUD                 |
| Clinique stomatologique .....                             | DUCLUS                  |
| Clinique médicale infantile et Hygiène premier âge .....  | BERNHEIM                |
| Pharmacie et Pharmacologie .....                          | X...                    |
| Physiologie .....                                         | HERMANN                 |
| Anatomie pathologique .....                               | J.-F. MARTIN            |
| Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie .....   | PONTHUS dét. à Beyrouth |
| Médecine du Travail .....                                 | BOURRET                 |
| Parasitologie et Pathologie exotique .....                | GARIN                   |
| Thérapeutique chirurgicale et chirurgie opératoire .....  | ROCHET                  |
| Chimie organique et Toxicologie .....                     | CHAMBRON                |
| Pathologie générale et expérimentale .....                | JOSSERAND               |
| Hydrologie thérapeutique et Climatologie .....            | DELORE                  |
| Anatomie .....                                            | GABRIELLE               |
| Pathologie interne .....                                  | CROIZAT                 |
| Chimie biologique et médicale .....                       | ENSELME                 |
| Pathologie chirurgicale .....                             | MALLET-GUY              |
| Histologie .....                                          | NOEL                    |
| Pharmacie galénique et matière médicale .....             | REVOL                   |
| Médecine légale et déontologie .....                      | X...                    |
| Thérapeutique .....                                       | LEVRAT                  |
| Hygiène .....                                             | SOHIER                  |
| Biologie médicale .....                                   | JOURDAN                 |
| Propédeutique chirurgicale .....                          | BERTRAND.               |
| Botanique et cryptogemie .....                            | NETIEN                  |
| Pharmacie analytique pharmaceutique .....                 | BADINAND.               |

## PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

|                                  |                |
|----------------------------------|----------------|
| Obstétrique .....                | MM. BANSSILLON |
| Pharmacie et Pharmacologie ..... | DREVON         |
| Physique biologique .....        | BERGER         |

## MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

|                     |             |                          |                |
|---------------------|-------------|--------------------------|----------------|
| Parasitologie ..... | MM. COUDERT | Bactériologie .....      | MM. A. BERTOYE |
| Pa asitologie ..... | ROMAN       | Physiologie .....        | CHATONNET      |
| Histologie .....    | X...        | Physiologie .....        | CIER           |
|                     |             | Biochimie médicale ..... | R. CREYSSSEL   |

### MM.

|                               |            |
|-------------------------------|------------|
| Pathologie médicale .....     | BRUN       |
| Pathologie médicale .....     | M. GIRARD  |
| Pathologie médicale .....     | P. GIRARD  |
| Pathologie médicale .....     | JEUNE      |
| Pathologie médicale .....     | VACHON     |
| Pathologie médicale .....     | GALY       |
| Pathologie médicale .....     | GONIN      |
| Pathologie chirurgicale ..... | BERARD     |
| Pathologie chirurgicale ..... | DARGENT    |
| Pathologie chirurgicale ..... | DESJACQUES |
| Pathologie chirurgicale ..... | LABRY      |
| Pathologie chirurgicale ..... | MANSUY     |
| Pathologie chirurgicale ..... | A. TRILLAT |
| Pathologie chirurgicale ..... | GUILLET    |
| Orthopédie .....              | J. MARION  |
| Obstétrique .....             | BROCHIER   |
| Obstétrique .....             | MAGNIN     |
|                               | MATHIEU    |

### AGRÉGÉS EN EXERCICE

|                              |             |
|------------------------------|-------------|
| Anatomie pathologique .....  | A. GUICHARD |
| Anatomie .....               | M. LATARJET |
| Neuro-chirurgie .....        | LECUIRE     |
| Oto-rhino-laryngologie ..... | X...        |
| Ophtalmologie .....          | PAUFIQUE    |
| Urologie .....               | PERRIN      |
| Dermato-syphiligraphie ..... | THIERS      |
| Médecine légale .....        | ROCHE       |

## CHARGÉS DES FONCTIONS D'AGRÉGÉ

|                                 |             |
|---------------------------------|-------------|
| Hygiène .....                   | MM. BENAZET |
| Histologie .....                | L. DUMONT   |
| Physique biologique .....       | MORET       |
| Pharmacie et Pharmacol. .....   | A. CIER     |
| Chimie organ. et toxicol. ..... | L. PERROT   |

## EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. J.-F. MARTIN, Président ; SOHIER, ROMAN, BENAZET, Assesseurs.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1954-1955 — N° 66

---

# **HISTOPATHOLOGIE DU FOIE PALUSTRE**

**D'après 104 ponctions-biopsies**

Travail du Service des Contagieux (Professeur R. SOHIER)  
et du Laboratoire d'Anatomie Pathologique (Docteur F. BENAZET)  
de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

---

## **THÈSE**

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 22 DÉCEMBRE 1954

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

**SASSOT Paul**

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Né le 12 Mars 1929 à LYON (2<sup>e</sup>) (Rhône)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS  
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—  
1954



A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

Puisse-t-elle trouver ici avec la récompense de ses sacrifices, l'expression de ma reconnaissance et de ma tendresse.

A MA SŒUR

En témoignage de toute l'affection que je lui porte.

A MON BEAU-FRÈRE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41552308\\_0018](https://archive.org/details/IA41552308_0018)

## A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur J.-F. MARTIN

Professeur d'Anatomie Pathologique  
à la Faculté de Médecine de Lyon

Après avoir bénéficié de son enseignement, nous avons eu le privilège et le plaisir de travailler dans son laboratoire, où nous avons été accueilli avec la plus grande bienveillance.

Il a bien voulu nous faire le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse. Qu'il soit assuré de notre reconnaissance et de notre profond respect.



## A NOS JUGES

Monsieur le Professeur R. SOHIER

Professeur Agrégé du Val-de-Grâce  
Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Tout au long de ce travail il nous a prodigué, avec une bienveillante patience, conseils et encouragements. Nous avons le très grand honneur de le compter parmi nos juges ; qu'il veuille bien croire à notre profonde reconnaissance et à notre respectueux dévouement.

Monsieur le Professeur Agrégé E. ROMAN

Professeur Agrégé de Parasitologie  
à la Faculté de Médecine de Lyon

Nous sommes heureux de le compter parmi nos juges. Que sa haute compétence cependant ne lui fasse pas juger trop sévèrement notre travail.

Monsieur le Docteur F. BENAZET

Chargé des fonctions de Maître de Conférences  
Agrégé d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon  
Chef du Laboratoire de l'Hôpital Militaire Desgenettes

Sachant combien ce sujet lui tenait à cœur, nous lui sommes d'autant plus reconnaissant d'avoir bien voulu nous honorer de sa confiance. Tout au long de cette étude il nous a guidé avec patience de ses conseils les plus avertis. Nous lui exprimons ici notre profonde gratitude et notre respectueux attachement.

A Monsieur le Docteur J. FÉROLDI

Chef de travaux au Laboratoire d'Anatomie Pathologique  
de la Faculté de Médecine de Lyon

En nous initiant à l'anatomie pathologique, il nous a ouvert une voie, dans laquelle nous lui sommes profondément reconnaissant de nous avoir dirigé et qui a été déjà pour nous la source de vives satisfactions.

A Monsieur le Médecin-Général R. CHAVIALLE

Directeur de l'Ecole du Service de Santé Militaire  
et de l'Hôpital Militaire d'Instruction Desgenettes

A NOS MAITRES DES HOPITAUX CIVILS  
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

A NOS MAITRES  
DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A Monsieur le Médecin-Lieutenant J. CHASTEL

Au Médecin-Lieutenant B. ROMANI  
et au Médecin-Aspirant G. DAYOT

Nous sommes heureux de pouvoir les remercier  
ici pour leur aide si compétente et les assurons  
de toute notre amitié.

A MES CAMARADES DE L'ÉCOLE DU SERVICE  
DE SANTÉ MILITAIRE

A Mesdames les Assistantes du Laboratoire d'Anatomie  
Pathologique de la Faculté de Médecine de Lyon  
et du Laboratoire de l'Hôpital Militaire Desgenettes



## INTRODUCTION

---

Jusqu'à ces dernières années, l'aspect histo-pathologique du foie palustre chez l'homme n'était connu que d'après l'étude de prélèvements nécropsiques effectués en général chez des paludéens décédés au cours d'un accès pernicieux, plus rarement chez des sujets atteints de paludisme, sans que celui-ci soit responsable de la mort, de façon exceptionnelle chez des paludéens tués accidentellement.

Les auteurs multiplièrent alors les expériences sur l'animal, mais, étant donné l'adaptation étroite du type de *Plasmodium* à l'animal utilisé, la transposition sur le plan humain des constatations faites au laboratoire était difficile.

Grâce à la ponction-biopsie du foie, introduite en clinique en 1939 par Iversen et Roholm, l'étude anatomo-pathologique du foie en général et celle du foie palustre en particulier purent être envisagées sous un jour nouveau. A la suite de la forte impulsion donnée en France par Cazal à la pratique de la ponction-biopsie, elle est utilisée chaque jour plus largement dans les services hospitaliers et avec des risques pratiquement nuls, sous réserve d'un minimum de précautions. Elle a l'avantage de soumettre à l'examen un fragment de foie non modifié par les altérations cadavériques et dans le cas particulier qui nous occupe, de permettre l'étude des lésions hépatiques du paludisme non mortel et d'en suivre l'évolution.

Nous nous sommes ainsi attaché à étudier l'aspect du foie palustre au cours et à la suite d'accès de reviviscence, cette étude pouvant présenter, outre son intérêt scientifique, une valeur diagnostique, pronostique, thérapeutique et médico-légale.

Ce travail porte essentiellement sur des Européens rapatriés depuis un temps variable de zones d'endémie palustre ; il concerne également un certain nombre d'Africains\* vivant en pays d'endémie. Enfin nous avons eu la possibilité d'étudier un cas de paludisme autochtone.

Déjà quelques travaux ont été consacrés à ce sujet ; en dehors de quelques observations comportant une ponction-biopsie telles celles de Frederick et Hoffbauer, de Milanès et de Mme Bertrand-Fontaine, nous rappellerons les publications de L. Telcharow et M. Todorowa, de MM. F. Benazet, R. Sohier, M. Plauchu, Cl. Loisy et J. Chastel en 1953, de R.C. Hunter et J.A. Sheedy, de MM. F. Benazet, J. Chastel et R. Sohier en 1953, de P. Laffargue et B. Ferrand, enfin celle de Thomas E. Corcoran M.D. et coll.

Après avoir indiqué notre matériel d'étude et les techniques histologiques que nous avons utilisées, nous rapporterons nos constatations. Nous insisterons un peu plus longuement sur le pigment malarique qui a plus particulièrement retenu notre attention et dont nous avons essayé de préciser la nature. Nous tâcherons de montrer comment s'associent ces lésions chez l'Européen et chez le Noir avant d'envisager leur évolution. Nous rechercherons ensuite successivement les relations qui peuvent exister entre les lésions histologiques et la clinique, le degré d'infestation, la chimioprophylaxie, la variété d'hématozoaire et les réactions sérologiques dites hépatiques et palustres.

---

\* Nous désignerons sous ce terme des sujets de peau noire vivant en Afrique équatoriale française (Cameroun).

## MATÉRIEL D'ÉTUDE ET TECHNIQUE

---

### MATÉRIEL D'ÉTUDE

Ce travail repose sur 92 observations. 84 concernent des Européens ayant séjourné (sauf un) en zone d'endémie palustre et ayant été hospitalisés à l'Hôpital Militaire Desgenettes dans le service de M. le Professeur R. Sohier ; 8 concernent des indigènes vivant en zone d'hyperendémicité à *Plasmodium falciparum* et pour lesquels nous devons observations et biopsies au Médecin-Lieutenant J. Chastel.

Nous disposons de 104 biopsies, 6 paludéens ayant été ponctionnés deux fois et 3 ayant été biopsiés à trois stades différents de l'évolution de leur affection.

Tous sont des paludéens authentiques qui furent confirmés par un ou plusieurs examens parasitologiques. Les Africains présentaient tous un paludisme à *falciparum* alors que parmi les Européens 72 étaient infestés par *Plasmodium vivax*, 8 par *Plasmodium falciparum*, 1 par *Plasmodium malariae*, enfin 3 présentaient une infestation mixte à *vivax* et à *falciparum*.

Sauf un cas de paludisme autochtone concernant un sujet ayant participé à des manœuvres dans les Dombes et ayant vécu au contact de paludéens, la plupart de nos Européens étaient des rapatriés d'Indochine, soit 70, dont 19 avaient effectué auparavant un ou plusieurs séjours sur un autre territoire colonial ; enfin 13 sujets avaient séjourné seulement soit en A.O.F. soit en A.E.F. soit en Afrique du Nord.

La durée du séjour colonial est très variable d'un sujet à un autre : 5 mois au minimum, 25 ans au maximum. Parmi les 84 Européens que nous envisageons, 50, soit la majorité, ont passé de 1 à 3 ans aux colonies, temps qui peut donc être considéré comme la durée moyenne de séjour en zone d'endémie palustre.

Parmi les malades vus dans le service des Contagieux de l'Hôpital Militaire Desgenettes, suivant qu'il s'agissait de rapatriés sanitaires ou au contraire de sujets pensionnés depuis des années pour paludisme, la ponction fut pratiquée plus ou moins tôt après leur retour de zone d'endémie. Le délai écoulé a été au minimum de 15 jours et au maximum de 10 ans. 57 sujets ont été ponctionnés moins de 24 mois après leur retour en France.

De même, les ponctions-biopsies ont été pratiquées plus ou moins tôt après la dernière manifestation clinique ; certains sujets ayant été ponctionnés trois ou quatre jours après un accès de reviviscence alors que pour d'autres l'indication, dans ce cas essentiellement médico-légale, n'a été posée que plusieurs années après la dernière manifestation clinique. Cependant la majorité de nos ponctions, soit 62, ont été pratiquées moins de 18 mois après le dernier accès palustre.

Tous les paludéens étudiés ici étaient théoriquement soumis à une chimio-prophylaxie. Pratiquement, autant que l'on ait pu s'en rendre compte par un interrogatoire serré, cette prophylaxie fut généralement très irrégulière et le plus souvent arrêtée dès l'arrivée dans la métropole. Tous ont été traités dès le diagnostic posé, soit en zone d'endémie, soit en France.

Les manifestations morbides présentées furent généralement bénignes : paludisme d'apport anophélien ou accès de reviviscence sans complication sauf une rémittente bilieuse. Notre étude étant plus spécialement centrée sur l'anatomie pathologique, nous n'avons retenu parmi les renseignements cliniques recueillis et les examens pratiqués que le degré d'hépatomégalie et le résultat des sérologies hépatiques et palustres notés au moment où fut pratiquée la ponction-biopsie.

Une seule observation nous a paru mériter d'être rapportée avec plus de détails : il s'agit de Cu... G. rapatrié en juin 1953 après un séjour de 3 ans 1/2 en Indochine.

Ethylique modéré, amibien authentique, porteur d'une anguillulose, paludéen confirmé en Indochine. Poids : 58 kgs, taille 1,68, amaigrissement de 20 kgs.

Hospitalisé dans le service des contagieux de M. le Professeur R. Sohier, le 20-7-53, pour syndrome dysentérique avec présence de formes végétatives d'amibes dysentériques dans les selles. L'hémogramme montre une légère anémie à 4.000.000. Traité par le Bémarsal : disparition des parasites dans les selles.

La diarrhée persistant et le malade continuant à maigrir, de nouveaux examens furent pratiqués qui donnèrent les résultats suivants : anémie à 3.000.000 avec anisocytose et macrocytose ; taux des réticulocytes à 3 % ; diamètre globulaire moyen : 8,25  $\mu$ , mégalo blastose médullaire à 21 %. On porte le diagnostic de sprue.

Première ponction-biopsie le 25-7-53 : stéatose à 15 % avec sclérose périportale et surtout surcharge importante des cellules hépatiques en hémossidérine.

Traitement par la vitamine B12, l'acide folique, les extraits hépatiques, avec régime hyperprotidique. Reprise de 20 kgs en trois semaines mais réparation plus lente de l'anémie.

Deuxième ponction-biopsie le 9-10-53 : légère sclérose périportale avec discrète surcharge des cellules hépatiques en hémossidérine.

Le 4-12-53, ce sujet était à nouveau hospitalisé pour accès fébrile à 39° : présence de *Pl. vivax* dans le sang.

Troisième ponction-biopsie le 23-12-53 : discrète surcharge en hémossidérine, hyperplasie kupfférienne importante avec présence dans un certain nombre de ces cellules de petits grains de pigment malarique. Par un concours heureux de circonstances nous avons donc pu assister à l'apparition de lésions histologiques hépatiques à l'occasion d'un accès palustre. Le malade rétabli quittait alors le service sans que se soit posée l'indication d'une nouvelle ponction qui aurait pu nous montrer l'évolution des lésions.

## TECHNIQUE

La ponction-biopsie n'est plus aujourd'hui dangereuse à condition que cette petite intervention soit réalisée selon une technique parfaite, avec une certaine habileté et après une préparation rigoureuse du malade.

La veille de la ponction on pratique un bilan sanguin comportant surtout la mesure du temps de saignement, du temps de coagulation et du taux de prothrombine et l'on injecte systématiquement par voie intra-musculaire 50 mmg. de Vitamine K. Si

le taux de prothrombine est inférieur à 60 % la ponction est différée. Deux comprimés de Phénergan administrés la veille au soir suppriment l'anxiété du malade. Enfin, le jour de la ponction une nouvelle injection de K-Thrombyl et, 20 minutes environ avant, une injection de 1 cgr. de morphine terminent cette préparation.

La ponction est ensuite pratiquée selon la technique préconisée par Loisy, c'est-à-dire par voie thoracique après anesthésie à la novocaïne des plans superficiels et de la capsule de Glisson.

Le fragment prélevé est immédiatement fixé dans le liquide de Duboscq-Brasil pendant 24 heures. Ce n'est qu'occasionnellement que nous avons utilisé en plus un autre fixateur en vue de colorations spéciales. Ainsi, pour l'étude du chondriome, nous avons utilisé le liquide de Regaud : fixation pendant trois jours dans un mélange de bichromate de K à 3 % et de formol neutre à raison de quatre parties de bichromate pour une partie de formol en changeant le mélange chaque jour ; puis fixation au bichromate de K à 3 % pendant six jours, le liquide étant renouvelé tous les deux jours.

De toute façon nos pièces furent toujours incluses à la paraffine.

Pour chaque biopsie nous avons fait systématiquement une coloration par l'hémalun-éosine et un trichrome de Masson au vert lumière. Occasionnellement, lorsque nous avons voulu suivre l'évolution des lésions, nous avons fait des colorations :

- du fer par les techniques de Perls et de Turnbull ;
- de la réticuline par la technique de Rio Hortegga ;
- du chondriome ;
- du glycogène par le carmin de Best.

L'étude du pigment palustre et la recherche des formes exo-érythrocytaires nous ont évidemment conduit à pratiquer d'autres colorations spéciales sur lesquelles nous reviendrons en temps utile.

---

## LES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

---

Nous nous proposons, pour la clarté de l'exposé, d'envisager d'abord et séparément les lésions parenchymateuses, puis les lésions mésenchymateuses (hyperplasie kupfférienne, état des espaces portes et du système vasculaire), réservant enfin, vu son importance, un chapitre particulier à l'étude du pigment malarique. Nous nous promettons d'étudier ultérieurement l'association de ces lésions élémentaires.

### 1° LES LÉSIONS PARENCHYMATEUSES

Elles ne nous retiendront que peu de temps car elles sont très discrètes et ceci selon l'avis à peu près unanime des auteurs qui ont étudié le foie palustre par ponction-biopsie. Lorsque l'on a lu les multiples comptes rendus histologiques de prélèvements nécropsiques, on peut en être quelque peu surpris. La description des lésions parenchymateuses y occupait alors la première place. Tous les stades de dégénérescence y étaient décrits, depuis « la vacuolisation » jusqu'à la « nécrose » avec « fragmentation du noyau ». Ces cellules altérées étaient soit isolées soit le plus souvent groupées en foyers qui, disséminés pour certains auteurs comme Thayer, étaient le plus souvent centro-lobulaires. Une surcharge en hémossidéridine et une dégénérescence graisseuse étaient parfois signalées. Depuis les descriptions de Guarnieri en 1887 et de Bignami en 1890, un grand nombre d'histologistes se sont intéressés à cette question mais ce serait sortir du cadre de cette étude que de rapporter tous leurs travaux. Nous citerons donc simplement ceux de Maegraith B.G., Andrews W.H.H. et Gall D.

qui semblent le mieux résumer la question. Pour ces auteurs, la nécrose centro-lobulaire due à l'anoxie tissulaire relèverait non seulement de la stase par obstruction des sinusoides ou par compression de ceux-ci par les cellules hépatiques oedématisées, mais surtout d'une veino-constriction sus-hépatique réflexe.

Aucun auteur à notre connaissance n'a observé de lésions semblables sur des fragments de parenchyme prélevés par ponction-biopsie.

En 1949, Mme Bertrand-Fontaine, dans un article publié avec MM. R. Faudert, J. Schneider et L. Hartmann, rapportait quatre ponctions dont trois pratiquées chez des sujets impaludés. Dans deux cas elle signalait simplement « un aspect granuleux du cytoplasme avec augmentation du volume des cellules marquée surtout à la périphérie », dans les deux autres cas il n'y avait « pas de grosse dégénérescence protoplasmique » simplement « une inégalité de taille des noyaux ».

En 1950, L. Telcharov et M. Todorowa publièrent un important travail portant sur 45 ponctions toutes pratiquées chez des sujets atteints de fièvre tierce, les uns présentant un paludisme primaire, les autres un paludisme « chronique ». Au cours de l'infestation primaire ils notent seulement « une diminution du glycogène », « une rétention marquée de pigments biliaires » et « de faibles amas de pigment ferrique ». « Les altérations du parenchyme du foie, au cours du paludisme récidivant, disent ces auteurs, peuvent être considérées comme hypotrophiques et dégénératives », mais, précisent-ils, « ces altérations se réduisent à une infiltration lipoïde marquée ». Ces cellules ne présentent qu'une surcharge minime en pigments biliaires.

En 1953, MM. F. Benazet, R. Sohier, M. Plauchu, Cl. Loisy, et J. Chastel, envisageant l'aspect histologique du « foie colonial », rapportèrent en particulier 66 ponctions pratiquées chez des paludéens confirmés. Dans 50 cas, le foie avait un aspect histologique sensiblement normal ; dans les 16 autres cas était mentionnée une stéatose d'importance variable avec ou sans sclérose mais, précisent les auteurs, dans tous ces cas l'alcool apparut toujours comme le facteur déterminant.

Nous sommes loin des lésions nécrotiques observées par les anciens auteurs sur les prélèvements nécropsiques.

La même année paraissait un travail de Robert C. Hunter Jr. et John A. Sheedy. Sur les 8 cas rapportés nous ne retiendrons que 6 ponctions ; dans les deux autres cas les lésions parenchymateuses observées pouvant être imputées à l'hépatite virale qu'avaient contractée ces deux paludéens. Sur ces six ponctions donc, quatre présentaient un aspect histologique normal, une n'offrait que de petites quantités de pigment dans les cellules parenchymateuses, la sixième présentant en tout et pour tout « certaines modifications nucléaires ».

En 1953, MM. F. Benazet, J. Chastel et R. Sohier, reprenant l'étude histologique du foie palustre, rapportèrent 45 ponctions-biopsies pratiquées chez des Européens ayant séjourné plus ou moins longtemps en zone d'endémie palustre : 38 étaient infestés par *Pl. vivax*, 7 par *Pl. falciparum*. Dans 6 cas, le parenchyme hépatique présentait une stéatose intéressant de 10 à 40 % des cellules ; ces 6 sujets avouant un éthylysme plus ou moins important cette surcharge fut mise sur le compte de l'alcoolisme. Dans les autres cas, il n'y avait pas d'altération notable des cellules hépatiques, tout au plus, dans quelques cas relevèrent-ils « une anisocaryose nette avec des noyaux très volumineux, et une surcharge en hémossidérine ».

A la même époque, P. Laffarque et B. Ferrand publiaient un travail portant sur 17 ponctions-biopsies. Parmi ces 17 observations 4 concernaient des paludismes pernicioeux dont 3 mortels et 13 des paludismes de rechute (7 à *falciparum*, 4 à *vivax*, 1 à *malariae* et 1 à *vivax* et *malariae*). Ils signalent l'existence de lésions parenchymateuses.

Ils décrivent tout d'abord des lésions diffuses : un certain degré d'anisocytose et d'anisocaryocytose sans grande signification et une vacuolisation cellulaire avec parfois pycnose nucléaire ; cette vacuolisation pouvant intéresser quelques cellules disséminées ou pouvant constituer des « plages de clarification ». Dans plusieurs cas enfin existait une surcharge en pigments biliaires. Mais surtout ces auteurs insistent sur la présence de lésions nodulaires qu'ils désignent sous le nom de « nodules de désintégration ». Ceux-ci sont constitués de cellules parenchymateuses plus ou moins nécrotiques mêlées à des cellules de Kupffer elles-mêmes altérées, à des lymphocytes et à des dépôts de pigments brun et ocre ; le centre du nodule pouvant être occupé par un dépôt

fibrineux. Ces nodules, précisent-ils, sont à distinguer des nodules histio-lymphocytaires appelés granulomes malariques.

Si ces lésions furent observées dans trois cas de paludisme pernicieux elles le furent également dans 8 cas de paludisme de rechute, à falciparum, à vivax et à vivax-malariæ. Dans ces derniers cas on ne relève rien de particulier dans le résumé clinique rapporté au sujet de chaque biopsie, si ce n'est que la période fébrile ayant précédé la ponction a toujours été très longue, de dix jours à un mois. Encore devons-nous signaler que certaines biopsies pratiquées après un mois d'évolution fébrile montrent un foie histologiquement normal. Selon l'avis des auteurs, ces lésions qui n'ont rien de spécifique seraient réversibles ou, tout du moins en ce qui concerne les lésions nodulaires, pourraient être « cicatrisées à peu de frais ».

C'est également en mai 1953 que Thomas E. Corcoran MD et coll. rapportèrent les comptes rendus de 20 ponctions pratiquées chez des rapatriés de Corée, tous infestés par *Pl. vivax*. Dans 5 cas, le foie était d'aspect histologique normal. Dans 10 cas, ils notèrent des lésions parenchymateuses discrètes qu'ils considérèrent comme des lésions d'hépatite modérée : les cellules étaient augmentées de volume, le protoplasme opaque, et il y avait une diminution de la teneur en glycogène. Occasionnellement, se voyaient des cellules hyalinisées à noyau pycnotique. Ils notèrent en outre une anisocaryose, une hyperchromasie nucléaire et un nombre relativement élevé de mitoses. Enfin, dans 5 cas l'atteinte était plus sévère : le protoplasme était souvent d'aspect « nuageux » et quelques cellules étaient nécrosées avec un protoplasme dense et un noyau pycnotique ; il y avait même de petits foyers où les cellules hépatiques étaient remplacées par des cellules inflammatoires. Mais il semble que ces auteurs furent surtout frappés par le nombre très élevé des mitoses (10 par champ à un fort grossissement, précisent-ils). Cinq de leurs malades furent reponctionnés, six à huit semaines après, sans avoir présenté entre temps un nouvel accès : les lésions d'« hépatite » avaient disparu, seules étaient retrouvées quelques mitoses et c'est bien en définitive ce qui semble avoir le plus intrigué ces auteurs qui en vinrent à supposer une action stimulante du parasite sur la cellule hépatique.

Comme nous le laissions entendre au début de ce chapitre, l'examen de nos biopsies ne nous a pas permis de retrouver les lésions décrites par Laffargue et Ferrand, pas plus que celles observées par Thomas et Corcoran. Bien que la gravité des manifestations cliniques ne soit pas le seul facteur susceptible d'expliquer ces divergences, nous rappellerons cependant que toutes nos observations, à part une rémittente bilieuse, concernent des paludismes bénins.

Nous éliminerons tout de suite 17 ponctions qui présentaient une stéatose intéressant de 5 à 40 % des cellules hépatiques. Elles concernaient toutes des sujets avouant un éthyisme plus ou moins important mais certain et ces lésions peuvent être mises à notre avis sur le compte de l'alcoolisme. La stéatose ne fut jamais notée chez des sujets paludéens non éthyliques, d'ailleurs le fait que l'on ne l'ait trouvée que dans 14 % des cas lui enlève toute valeur.

Nous n'avons jamais observé de modifications cytoplasmiques de type dégénératif, et n'avons en particulier pas retrouvé de lésions en foyers comparables aux « nodules de désintégration » de Laffargue. Tout au plus, sur quelques ponctions avons-nous noté des plages plus ou moins arrondies de clarification cellulaire. Mais leur aspect comparable à celui que nous avons assez souvent observé sur des fragments de foies apparemment normaux et leur constatation en général sur des ponctions fixées au liquide de Bouin, ne nous les ont pas fait considérer comme des lésions parenchymateuses.

Sur une dizaine de biopsies nous avons fait une coloration du glycogène au carmin de Best ; dans un cas seulement la teneur en glycogène a paru diminuée dans les hépatocytes situés à la périphérie des lobules. Il paraît pour le moins difficile de rapporter ceci au paludisme.

Il nous avait semblé rencontrer avec une certaine fréquence une surcharge plus ou moins importante des cellules hépatiques en pigment ocre ou hémossidérine. En réalité, outre le fait que cette surcharge n'a rien de spécifique, elle ne fut trouvée que dans 10 % des cas environ. Ce pigment sous forme de fins granules jaunâtres souvent groupés au centre des cellules hépatiques était généralement trouvé en plus grande quantité au voisinage des veines centro-lobulaires. Constitué par un support protéique

auquel est lié du fer à l'état ferrique, il se colore en bleu intense par la réaction de Perls. L'abondance de ce pigment qui constitue une réserve de fer au niveau du foie ne ferait que traduire une destruction excessive des globules rouges.

Enfin, si l'on admet que le chondriome représente l'élément noble du cytoplasme, par conséquent l'élément le plus fragile, nous pouvons affirmer l'intégrité du parenchyme, car chaque fois que nous avons pratiqué des colorations du chondriome nous n'avons pu constater la moindre altération ou le moindre appauvrissement.

L'anisocaryose et l'anisocaryocytose furent plus fréquemment notées mais non seulement elles n'ont aucune valeur spécifique, mais en plus leur signification pathologique nous échappe.

Enfin, nous n'avons jamais observé une fréquence anormalement élevée des mitoses telle qu'on l'observe par exemple au cours de l'hépatite virale.

En définitive, d'après nos observations, le bilan des lésions parenchymateuses se révèle pratiquement nul et à plus forte raison n'avons-nous pu retenir la moindre altération spécifique.

## 2° LES RÉACTIONS MÉSENCHYMATEUSES

Nous envisagerons successivement l'hyperplasie kupfférienne, puis l'état des espaces portes et du système vasculaire.

### **L'hyperplasie kupfférienne.**

Le paludisme, affection parasitaire essentiellement hémolytante, exerce une véritable stimulation sur le système réticulo-endothélial. Si ce caractère pourtant important, ne ressort pas dans les comptes rendus histologiques de prélèvements nécropsiques c'est probablement qu'elle apparaissait accessoire devant l'importance des lésions parenchymateuses dégénératives observées, mais qui vraisemblablement étaient surtout des lésions agoniques ou post-mortem. Or, dans le paludisme bénin, la ponction-biopsie a permis de redonner sa véritable place à cette réaction de défense.

Au niveau du foie, les cellules de Kupffer représentant le système réticulo-endothélial dans cet organe sont, en effet, les témoins de la stimulation de ce système. De plus, pour certains auteurs, tels que P. Laffarque et Mme M. Montpellier d'une part, Telcharov et Todorowa d'autre part, il semble que la participation des lymphocytes soit suffisamment importante pour justifier le terme de réaction « lymphomacrophagique » utilisé par Taliaferro.

L'hyperplasie kupfférienne est d'observation assez fréquente au cours du paludisme et la plupart des auteurs l'ont signalée.

Mme Bertrand-Fontaine, sur les quatre biopsies rapportées que nous avons rappelées plus haut, signale avoir noté une hyperplasie kupfférienne discrète dans deux cas.

Telcharov et Todorowa ont précisément centré leur étude sur ces réactions mésenchymateuses qu'ils ont ensuite envisagées sous l'angle de la pathogénie. Nous rapportons ici leur interprétation. Pour eux, le foie est resté un organe hématopoïétique avec un tissu paramyéloïde (espaces sinusoïdes intertrabéculaires) et un tissu paralymphoïde (espaces péri-interstitiels) et de ce fait la ponction-biopsie hépatique leur paraît susceptible de refléter le mieux l'état des organes hématopoïétiques au cours du paludisme. Dans le paludisme primaire ils ne notèrent qu'une faible tendance des cellules de Kupffer et des cellules endothéliales à la mobilisation, les unes et les autres présentant néanmoins des signes manifestes de parasitophagie, mais ils remarquèrent au niveau des espaces portes des infiltrats lymphoïdes périvasculaires. Dans le paludisme « chronique » les cellules de Kupffer leur apparurent tantôt atrophiées tantôt hypertrophiées ; l'infiltration n'était généralement pas plus intense mais quelques éléments fibreux commençaient à apparaître, cet aspect réalisant selon eux le tableau de la précirrhose palustre. Enfin, sur trois biopsies ils observèrent des « noyaux fibromonocytaires » avec cellules géantes chargées de pigments qu'ils considérèrent comme des « granulomes malarieus ».

MM. F. Benazet, R. Sohier, M. Plauchu, Cl. Loisy et J. Chastel, dans leur étude histo-pathologique du « foie colonial » signalèrent une hyperplasie kupfférienne dans 16 cas sur les 66 ponctions qu'ils pratiquèrent chez des paludéens.

Hunter et Sheedy, sur les 6 cas de paludisme pur qu'ils retiennent dans leur publication, décrivent dans un cas « de petits foyers de cellules mononucléées dispersés dans tous les lobules » sans leur mettre d'ailleurs une étiquette plus précise.

MM. F. Benazet, J. Chastel et R. Sohier, lorsqu'ils reprirent plus spécialement l'étude histologique du foie palustre chez les coloniaux, fondèrent leur étude sur 39 ponctions. Dans 15 cas, les cellules de Kupffer leur apparurent « augmentées de nombre et de volume » formant parfois « de petits nodules arrondis en plein parenchyme ».

P. Laffargue et B. Ferrand notèrent cette hyperplasie kupfférienne sur les 17 ponctions qu'ils rapportèrent.

Enfin, Corcoran et Thomas, sur les 20 ponctions qu'ils étudièrent, relevèrent une hyperplasie kupfférienne dans 18 cas.

Si les réactions mésenchymateuses sont signalées par tous les auteurs, il est vrai à des degrés variables, seuls Telcharow et Todorowa observèrent une participation lymphoïde très nette pouvant aller jusqu'à la formation de « granulomes malariens ». Il ne nous a pas été donné d'observer une telle infiltration lymphoïde.

Sur les 104 biopsies que nous avons examinées, 73 présentaient une hyperplasie kupfférienne d'importance variable mais toujours nette.

Dans 35 cas, l'hyperplasie kupfférienne était discrète : elle n'apparaissait au microscope qu'à un grossissement moyen ; les cellules de Kupffer légèrement hypertrophiées, plus nombreuses que normalement, montraient une tendance nette à la mobilisation. Dans 17 cas l'hyperplasie était importante. Dès le petit grossissement les sinusoides apparaissaient comme bordés par une ligne discontinue de cellules allongées à noyau fortement coloré et qui semblaient vouloir se détacher des travées hépatiques. Enfin, dans 21 cas l'hyperplasie était très importante. En plus de cette hyperplasie au niveau des sinusoides se voyaient, en effet, de véritables nodules intraparenchymateux formés de cellules de Kupffer. Il n'y avait pas de lymphocytes, il n'y avait pas de cellules géantes comme dans les nodules de Telcharov et l'on ne reconnaissait pas non plus de cellules parenchymateuses altérées comme dans les « nodules de désintégration » de Laffargue et Ferrand. Il s'agissait uniquement de cellules de Kupffer.

Quelle est la valeur exacte de cette réaction mésentérique ? Si l'on considère que sur 64 ponctions pratiquées moins de douze mois après le dernier accès palustre, 57 présentaient une hyperplasie kupfférienne, l'on peut reconnaître une valeur certaine à cette lésion du fait de sa fréquence, mais cet intérêt n'est que relatif du fait même qu'elle ne représente qu'un processus général de défense que l'on peut observer au cours d'autres affections.

Les mitoses des cellules de Kupffer signalées par quelques auteurs n'ont qu'exceptionnellement attiré notre attention par leur nombre anormalement élevé.

### **Les espaces portes.**

Dans l'immense majorité des cas les espaces portes nous apparaissent normaux. Sur 12 ponctions ils étaient le siège d'une discrète sclérose insulaire, généralement riche en fibroblastes, mais comme dans tous ces cas cette sclérose était associée à une stéatose plus ou moins importante, il nous a semblé plus rationnel de mettre cette lésion sur le compte de l'éthylisme.

Dans 6 cas seulement, nous avons pu relever une certaine infiltration des espaces portes par des cellules de type histiocytaire et si l'on compare ce chiffre avec les 69 cas d'hyperplasie kupfférienne que nous avons relevés on ne peut manquer d'être frappés par cette discordance. On peut donc conclure que dans le paludisme, contrairement à d'autres affections, comme la mononucléose infectieuse, l'irritation du système réticulo-endothélial n'affecte pas les espaces portes.

Rappelons encore que contrairement à ce que l'on observait dans le paludisme pernicleux la pigmentation des espaces portes n'était pas particulièrement marquée.

### **Le système vasculaire.**

L'opposition entre prélèvements nécropsiques et ponctions-biopsies apparaît au moins aussi importante en ce qui concerne les lésions vasculaires qu'en ce qui concernait les lésions parenchymateuses. Intenses sur les fragments prélevés après la mort, elles sont relativement discrètes sur les prélèvements faits par ponction-biopsie. Telcharov et Todorowa notèrent bien sur leurs

ponctions « une hyperhémie des veines périportales et des sinus intertrabéculaires », Laffarque et Ferrand, de leur côté, signalèrent « une congestion des sinusoïdes », personnellement nous n'avons jamais noté de telles altérations, tout au plus sur une biopsie avons-nous relevé un certain degré de congestion des veines centro-lobulaires, encore que dans ce cas l'aspect normal des sinusoïdes ait bien diminué la valeur de cette observation.

### 3° LE PIGMENT MALARIQUE

Si aucune des lésions que nous avons envisagées jusqu'ici ne peut nous permettre de poser le diagnostic de paludisme, au contraire la présence de pigment, disons malarique pour ne pas préjuger de sa nature, dans les cellules de Kupffer, constitue un signe pathognomonique. Il est donc d'autant plus surprenant que ce pigment n'ait pas davantage éveillé la curiosité des chimistes et surtout que les travaux le concernant, dont certains sont pourtant déjà anciens, ne soient pas mieux connus.

#### A) Historique.

Il semble que ce soit Lancisi qui, le premier, en 1716, ait signalé la couleur particulière des organes de paludéens. Meckel, en 1847, eut le mérite de décrire le premier le pigment dans le sang et dans la rate, mais selon Brown ce serait à lui qu'incomberait la responsabilité d'avoir émis l'hypothèse de sa nature mélanique. En 1891, la théorie hématinique voyait le jour avec les travaux de Carbone qui isola de la rate d'un paludéen un pigment dont le spectre était superposable à celui de l'hématine. Malheureusement, Ewing, en 1905, amenait la confusion en décrivant sous le nom de pigment palustre un dépôt granuleux et cristallin qui devait se révéler n'être qu'un précipité dû à l'utilisation de formol comme fixateur. Dans une série de publications parues de 1911 à 1913, Brown reprit les expériences de Carbone et étaya solidement sa théorie. En 1927, Warasi, partant toujours de la rate de paludéen mais en utilisant une méthode plus complexe, isola un pigment dont il fit l'analyse élémentaire à partir de laquelle il établit, selon son expression, une « formule empirique » qui n'était

pas celle de l'hématine. L'examen spectroscopique ne lui fournit aucun renseignement, ce qui ne l'empêcha pas de conclure qu'il s'agissait plus vraisemblablement de mélanine contenant du fer plutôt que d'hématine. Rocchi, en 1931, utilisant pourtant la méthode d'extraction de Warasi obtint un pigment ayant le même spectre d'absorption que l'hématine confirmant ainsi les expériences de Carbone et de Brown que confirmèrent également en 1934-1935 Sinton et Ghosh. Enfin, en 1942, Rimington et Fulton isolèrent du parasite un pigment dont ils montrèrent de façon indiscutable la nature hématinique.

Il est difficile de dire que deux théories s'affrontent car, si l'une d'elles offre des garanties sérieuses, l'autre ne compte pas à proprement parler de chauds partisans. Le terme de pigment mélanique semble simplement avoir été consacré par l'usage et dans la bouche des anatomo-pathologistes il a perdu son sens chimique. Il est toutefois regrettable que le terme moins compromettant d'hémozoïne créé par Sambon n'ait pas connu la même faveur.

## **B) Aspect et situation du pigment dans le foie.**

L'hémozoïne a une couleur propre brun-noir assez caractéristique. Cette couleur est bien celle de l'hématine mais malheureusement ce peut être aussi celle de certaines mélanines et il est fort probable que ce soit cette simple ressemblance qui ait induit Meckel en erreur. Ce caractère facilite considérablement son étude histo-chimique car il n'est ainsi nullement besoin de le mettre en évidence pour étudier sous le microscope ses caractères de solubilité ou de décoloration, cette étude pouvant se faire directement sur coupes non colorées après simple déparaffinage.

Ce pigment s'observe uniquement dans les cellules de Kupffer, tous les auteurs sont d'accord sur ce point et Brown pouvait écrire en 1911 : « le pigment malarique se distingue aisément des autres pigments par son aspect et sa répartition tout à fait caractéristiques ».

Il se présente soit sous forme de petits grains bien noirs, bien arrondis, de 2 à 3  $\mu$  de diamètre, rarement isolés, le plus souvent au nombre de trois ou quatre par cellule, mais parfois davantage (fig. 1), soit sous forme de mottes irrégulières, presque mûri-formes, plus souvent brunâtres que vraiment noires, cet aspect

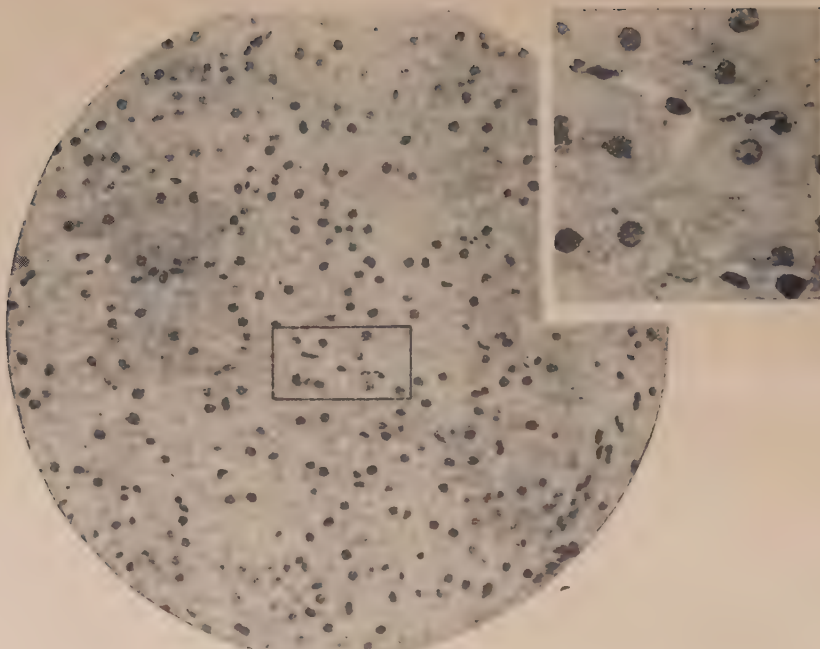


Fig. 1. — Mlle De..., 8 ans, indigène (Cameroun). *Pl. falciparum* dans le sang le jour de la ponction. Présence de fins granules de pigment palustre dans les cellules de Kupffer (hémalun-éosine).

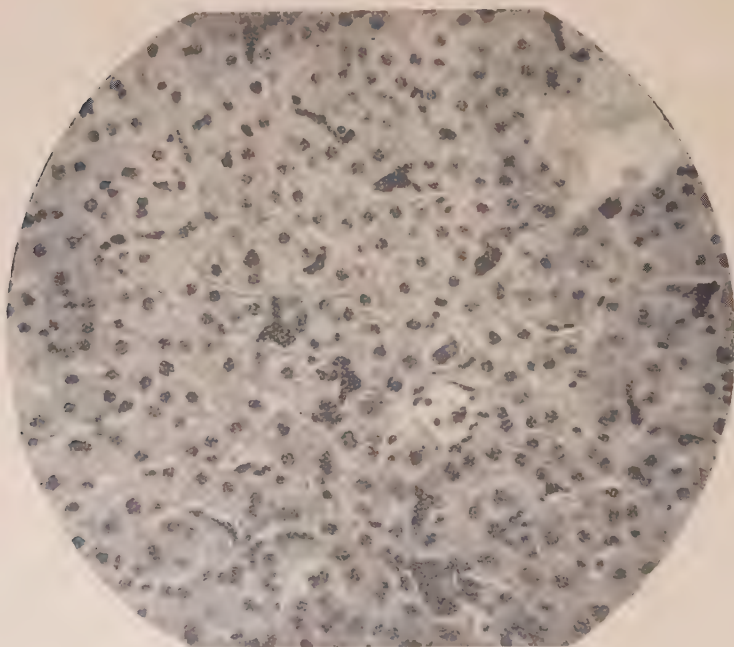


Fig. 2. — M. Ma... Fièvre rémittente bilieuse (*Pl. falciparum*). Ponction-biopsie 1 mois 1/2 après. Volumineuses mottes d'hémozoïne dans les cellules de Kupffer (hémalun-éosine. Grossissement  $\times 400$ ).

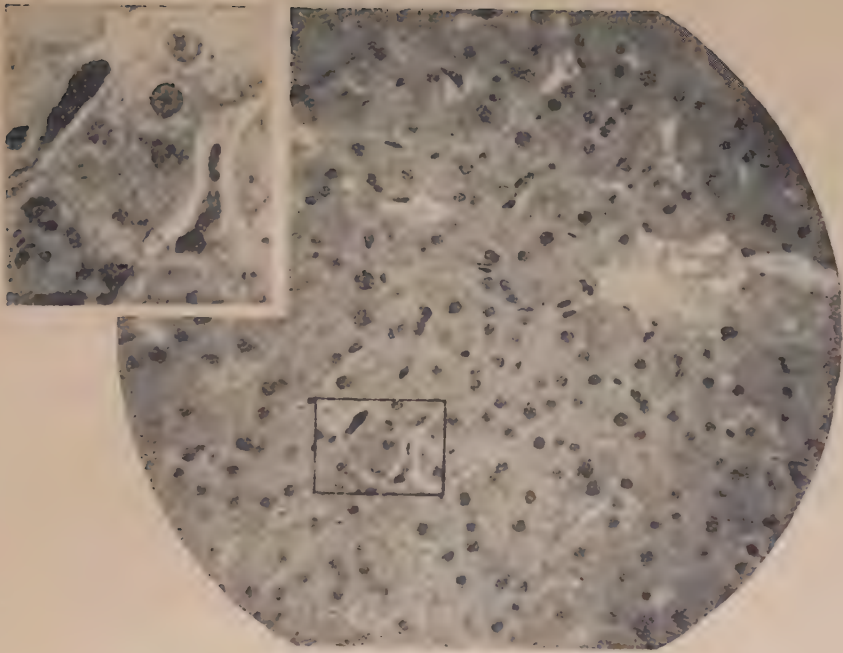


Fig. 3. — M. Lo... Ponction-biopsie cinq jours après un accès de reviviscence à *Pl. vivax*. Association de grains et de mottes de pigment malarique dans les cellules de Kupffer (hémalun-éosine).

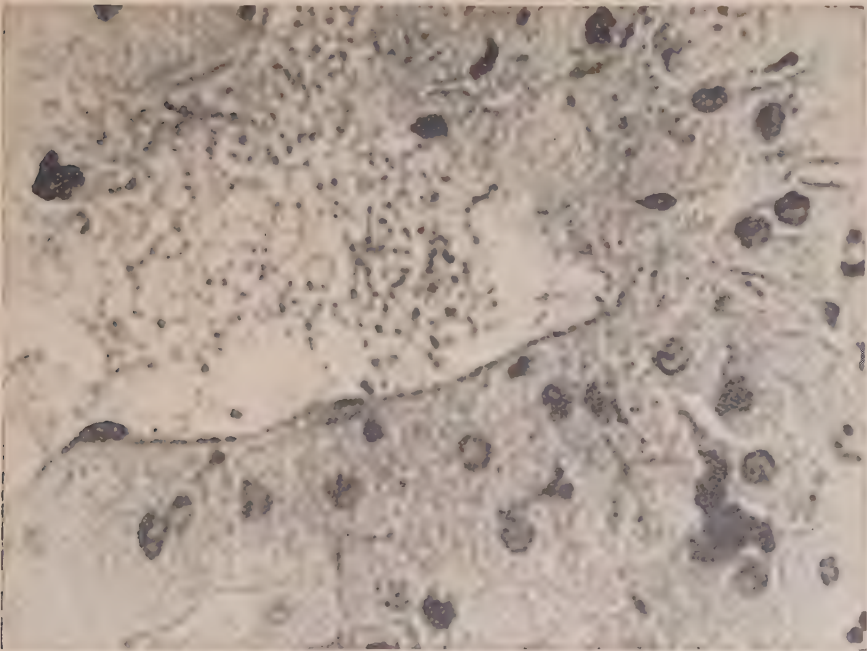


Fig. 4. — Même observation que la figure 3. Cellules de Kupffer, chargées d'hémozoïne, drainées vers une veine centro-lobulaire (hémalun-éosine).

évoquant un conglomérat de grains plus ou moins fusionnés (fig. 2). La plupart des auteurs font cette distinction, mais il est bien évident que l'on peut observer chez un même sujet, à la fois des grains et des mottes (fig. 3).

Les cellules de Kupffer sont évidemment différemment affectées suivant qu'elles contiennent seulement deux ou trois granules ou suivant qu'elles sont remplies par une énorme motte de pigment. Dans le premier cas leur contour est resté net, leur silhouette est parfaitement reconnaissable et leur noyau bien visible paraît intact. Dans le deuxième cas, au contraire, elles sont considérablement hypertrophiées, déformées, leur contour se devine à peine, et leur noyau est le plus souvent masqué par le pigment. Si dans le premier cas ces cellules paraissent avoir peu de tendance à se mobiliser, dans l'autre cas on les retrouve au milieu des sinusoides qu'elles obstruent d'ailleurs plus ou moins complètement.

La répartition du pigment dans le lobule hépatique est difficile à préciser ; on peut cependant dire que le plus souvent il est réparti à peu près uniformément, mais il est difficile d'expliquer pourquoi sur certaines coupes nous l'avons trouvé plus abondant au niveau des espaces portes alors que sur d'autres coupes les cellules de Kupffer mobilisées paraissaient nettement drainées vers la veine centro-lobulaire dans laquelle on pouvait d'ailleurs les retrouver (fig. 4). Pour Taliaferro, la pigmentation plus importante des espaces portes se verrait surtout dans le paludisme « chronique » : l'arrivée de pigment et de débris parasitaires étant réduite et les phagocytes étant déjà stimulés, la fixation du pigment se ferait dès l'arrivée du sang au niveau des sinusoides périphériques.

Si sur les pièces d'autopsie provenant de paludismes mortels le pigment palustre ne pouvait passer inaperçu du fait de sa constance et de son abondance, il n'en est plus de même en ce qui concerne les ponctions-biopsies : une telle ponction, en effet, pratiquée au décours d'un accès bénin de reviviscence ne montrera souvent qu'une discrète surcharge des cellules de Kupffer en hémotoïne et d'autre part, effectuée un an par exemple après un accès, cette biopsie ne montrera vraisemblablement plus aucune trace de pigment, nous y insisterons d'ailleurs plus loin. Il n'est donc pas surprenant que tous les auteurs, et en particulier Mme

Bertrand-Fontaine et Thomas et Corcoran, n'aient pas signalé sa présence sur les ponctions qu'ils eurent à examiner. D'ailleurs, sur les 104 biopsies que nous rapportons 50 seulement, soit moins de la moitié, présentaient une surcharge des cellules de Kupffer en pigment palustre.

Dans l'immense majorité des cas ce pigment se présentait sous forme de petits grains séparés et ce n'est qu'exceptionnellement que nous avons pu observer de volumineuses mottes de pigment truffant le foie, certaines de ces masses atteignant 30 à 40  $\mu$  ; le plus souvent les mottes étaient de volume moyen, 10 à 15  $\mu$ , peu nombreuses et côtoyaient des cellules de Kupffer ne contenant que quelques grains isolés.

Le pigment palustre a fait l'objet de travaux histologiques d'une part, physico-chimiques et biologiques d'autre part, et c'est en envisageant successivement ces différents moyens d'étude que nous tâcherons de faire le point sur sa nature, nous proposant par la suite d'envisager son origine, sa signification, et son devenir.

### C) Etue histo-chimique.

Les histologistes ont déterminé un certain nombre de caractères de solubilité et de décoloration du pigment malarique qui permettent de le distinguer sur coupe, d'autres pigments ; les réactions colorées qu'ils ont tentées ont généralement été moins fructueuses. Nous nous sommes efforcés de rechercher ces différents caractères et de les comparer, chemin faisant, à ceux de l'hématine, des mélanines et autres pigments connus.

#### a) Caractères de solubilité.

Le travail le plus complet que nous connaissons à ce sujet est celui de Brown qui étudia la solubilité du pigment palustre en la comparant à celle de différentes mélanines sans la comparer toutefois à celle de l'hématine. C'est en grande partie à partir de ces données que nous avons mené nos investigations. Précisons que nous avons expérimenté l'action de chaque solvant sur plusieurs coupes différentes, choisissant de préférence au moins une coupe présentant des mottes de pigment et une coupe ne comportant que des grains.

Dire que l'hémozoïne, comme l'hématine, est insoluble dans l'eau, dans l'alcool, dans l'éther et dans l'acétone, ne nous permet pourtant d'éliminer aucun pigment connu et en particulier les mélanines. De même, le fait que l'hémozoïne résiste à l'action de  $\text{SO}_4\text{H}^2$  concentré pendant vingt minutes à  $56^\circ$ , ne permet pas davantage d'écarter ces pigments étant donné que les mélanines ne sont qu'incomplètement dissoutes dans ces conditions.

La résistance du pigment malarique à l'action du chloroforme éprouvée pendant 2 h. 30 permet tout au plus d'éliminer la bilirubine qui est très facilement dissoute par ce solvant.

L'hémozoïne est encore insoluble à froid dans l'acide oxalique à 2 % ; nous avons laissé des coupes jusqu'à trois jours dans cette solution sans noter la moindre altération du pigment ; deux coupes témoins, au contraire, l'une concernant une hémochromatose, l'autre une cirrhose pigmentaire montrèrent au bout de ce laps de temps une disparition complète de l'hémosidéridine, disparition qui fut contrôlée par la réaction de Per's. D'une façon générale, l'hémozoïne est insoluble à froid dans les acides dilués. Brown utilisait  $\text{ClH}$  à 5 % qu'il faisait agir pendant 48 heures ; nous avons utilisé cet acide à 2 % pendant 48 heures sans obtenir non plus le moindre éclaircissement du pigment. Nous avons utilisé également une solution décimolaire d'acide chlorhydrique pendant trois jours toujours sans résultat. Les mélanines selon Brown étant également insolubles dans les acides dilués, ce caractère pouvait paraître, à première vue, sans grand intérêt ; or, selon M. H. Bénard, l'hématine étant, elle, soluble dans l'acide chlorhydrique décimolaire, il apparaissait que nous nous trouvions en réalité devant une discordance entre hématine et hémozoïne, discordance d'autant plus gênante qu'elle fut retrouvée avec l'acide acétique pur, l'alcool acétique et l'éther acétique, solvants de l'hématine qui laissent le pigment palustre intact sur nos coupes même après 48 heures passées à la température ordinaire, dans ces solutions.

En fait, dans son livre intitulé « Hémoglobine et pigments apparentés », M. H. Bénard ne précise pas les conditions de solubilité de l'hématine dans les acides et nous nous sommes cru autorisés à répéter ces expériences à chaud, c'est-à-dire à l'étuve à  $56^\circ$ . Nous avons ainsi pu constater que l'hémozoïne était dissoute en trois heures par l'acide acétique pur et en vingt-quatre

heures par l'alcool acétique. Nous n'avons pas recherché sa solubilité dans l'éther acétique dans ces conditions, vu le risque que comportait cette expérience. Dans l'acide chlorhydrique décinormal le pigment ne fut qu'incomplètement dissous en vingt-quatre heures à 56° et l'altération des coupes ne nous a pas permis de poursuivre plus longtemps cette expérience. Nous pensons néanmoins pouvoir conclure que la différence qui existe entre hémozoïne et hématine quant à leur solubilité dans les acides n'est en réalité qu'une différence de degré tenant uniquement aux conditions expérimentales.

Un des caractères majeurs de l'hémozoïne est sa solubilité dans les alcalis : signalée par de nombreux auteurs tels que Carbone, Brown et Warasi, rapportée dans les ouvrages classiques d'histo-chimie, elle n'est contestée que par Ewing et nous savons ce qu'il faut penser de cette étude. La facilité avec laquelle le pigment palustre est dissous par les alcalis constituerait selon Brown un des caractères distinctifs essentiels entre ce pigment et les mélanines qui résistent à leur action ainsi d'ailleurs que l'hémosidérine. Les alcalis sont, par contre, des solvants de l'hématine.

Ainsi, l'hémozoïne disparut de nos coupes en quinze minutes à la température ordinaire dans une solution de NaOH décinormale ou de KOH à 10 % et cette dissolution était pratiquement aussi rapide, que le pigment se présentât sous forme de mottes ou sous forme de grains. Brown obtint même la dissolution du pigment avec une solution de KOH à 0,2 %. Recherchant des éléments parasitaires sur nos coupes nous avons occasionnellement utilisé une solution de bleu de méthylène contenant 0,1 % de KOH; cette coloration était faite à 56° et durait cinq minutes; au bout de ce laps de temps pourtant extrêmement court, le pigment n'était plus retrouvé sur les coupes, à la condition toutefois que la solution ait été préparée immédiatement avant l'emploi.

Mieux encore, l'hémozoïne est dissoute par l'alcool potassique qui comporte seulement 0,04 % de KOH dans de l'alcool à 80°. Avec une telle solution nous avons assisté à la disparition du pigment en moins de vingt-quatre heures, ce qui montre assez la facilité avec laquelle le pigment palustre est dissous par les solutions alcalines.

L'ammoniaque dissout le pigment avec la même facilité : dix minutes suffisent à la température ordinaire. C'est ce qui explique

d'ailleurs que le pigment ne soit pas retrouvé sur les coupes colorées par le carmin de Best : cette solution comportant dans sa formule environ deux tiers d'ammoniaque.

Enfin, le carbonate de lithium à saturation fut également préconisé par Brown comme solvant et utilisé d'ailleurs plus tard par Rocchi pour son étude spectroscopique. Nous devons pourtant signaler que la dissolution du pigment nous apparut beaucoup plus lente et plus délicate qu'avec les autres solutions alcalines. Nous avons dû faire deux séries d'expériences, au cours de la première série nous avons utilisé une solution ancienne et saturée à froid : après cinq jours le pigment n'était qu'incomplètement dissous et gardait une teinte jaune sale. Dans une deuxième série, nous avons utilisé une solution récente et saturée à chaud : après 2 h. 1/2 les masses de pigment apparaissaient d'un jaune excessivement pâle tandis que les grains n'étaient plus retrouvés. A ce sujet, nous préciserons qu'il est souvent difficile de dire si le pigment a été véritablement dissous ou s'il n'a été que décoloré. Selon Thayer le pigment serait seulement décoloré par les alcalis, alors que pour Brown il s'agirait bien d'une dissolution. En réalité, il nous semble difficile d'être aussi catégorique : après action de ces solutions l'emplacement des mottes de pigment n'est pas optiquement vide, il reste quelque chose sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'un résidu ou de vestiges des cellules de Kupffer. L'altération plus ou moins importante des coupes n'est pas pour faciliter cette discrimination.

En recherchant la présence de fer par la méthode de Turnbull, R.H. Rigdon constata la disparition du pigment au cours de cette coloration. C'est vraisemblablement de cette manière que l'on s'aperçut de sa solubilité dans le sulfure d'ammonium. Il s'agirait d'ailleurs là d'un caractère important, si l'on en juge par la fréquence avec laquelle il a été signalé. Pourtant, ayant pratiqué cette coloration sur une dizaine de ponctions, nous avons pu constater que sur quatre d'entre elles le pigment n'était pas dissous même si l'on prolongeait la réduction par le sulfure d'ammonium pendant plus de cinq heures, alors que sur les autres coupes cette dissolution était très rapide puisqu'elle demandait moins de vingt minutes même lorsque le pigment se trouvait en gros amas. Nous utilisons pourtant la même solution dans les mêmes conditions de température et il ne pouvait s'agir d'ailleurs d'une différence de

technique puisque en répétant ces colorations nous avons toujours obtenu la même réaction avec un même foie. Il vaudrait sans doute mieux invoquer une modification intracellulaire du pigment.

L'hématine, nous dit M. Bénard, est soluble dans le phénol et l'on sait que Rimington et Fulton utilisèrent celui-ci en solution à 90 % pour extraire le pigment du parasite. Nous avons donc essayé cette solution sur coupe et nous avons pu constater, en effet, la disparition à peu près totale du pigment au bout de cinq heures. Ceci nous permit plus tard de nous expliquer un fait qui, au premier abord, nous avait surpris. Nous avions, en effet, constaté un jour la disparition du pigment sur un « trichrome de Masson » ; tout ce que l'on pouvait dire alors c'est qu'il s'agissait d'un mauvais trichrome beaucoup trop différencié. Procédant ensuite par élimination nous nous sommes, en effet, rendu compte que le pigment s'éclaircissait lors de la différenciation par l'alcool picrique à saturation et qu'il disparaissait complètement si on laissait la coupe au moins 45 minutes dans cette solution, temps qui est évidemment situé bien au delà du temps nécessaire à la différenciation. Par la suite, le pigment s'étant révélé soluble dans le phénol nous avons pensé que l'acide picrique se comportait plus comme un phénol que comme un acide vis-à-vis de l'hémozoïne.

#### **b) Action des oxydants.**

Pour Brown,  $H_2O_2$  et  $MnO_4K$  ne décolorent pas l'hémozoïne alors que ces deux oxydants et surtout  $MnO_4K$  décolorent rapidement les mélanines. Pour cet auteur, il s'agirait d'ailleurs là d'un caractère distinctif aussi important que la solubilité dans les alcalis. En réalité, comme le note Langeron, l'unanimité n'est pas faite sur ce point et les résultats discordants que nous avons obtenus expliqueraient bien ces divergences.

Avec  $H_2O_2$  à 10 volumes que nous utilisons nous avons toujours obtenu une décoloration assez importante du pigment qui prenait une teinte jaunâtre plus ou moins claire suivant les cas, à condition toutefois que les coupes aient été traitées pendant au moins vingt-quatre heures. A la suite de Brown nous avons également utilisé  $MnO_4K$  en solution très étendue, à 0,25 % : en effet, avec des solutions plus concentrées les coupes sont rapidement altérées

et sont si fortement colorées que le pigment se trouve masqué et qu'il n'est plus possible de suivre son évolution sans passer par l'acide oxalique, ce qui complique et risque de fausser l'expérience. Avec une telle solution nous avons obtenu une décoloration des grains de pigment, décoloration qui demandait d'ailleurs 48 heures pour être complète, alors que l'aspect des mottes était inchangé même après une oxydation aussi prolongée. Devant la discordance de ces résultats il nous a semblé que ce caractère ne méritait pas l'importance que lui avait accordée Brown.

### c) Colorations.

Malgré les notions que nous avons pu retirer des différentes expériences de solubilisation nous devons encore vérifier que l'hémozoïne ne donnait pas les réactions colorées des pigments biliaires et ne réduisait pas l'hydroxyde d'argent ammoniacal comme le font les mélanines. Enfin, restait à mettre en évidence le fer de l'hématine.

Pour différencier l'hémozoïne des pigments biliaires nous avons pratiqué la coloration de Stein telle qu'elle est décrite dans le manuel de Langeron ainsi qu'une variante de cette technique proposée par Caroli. Ni l'une ni l'autre d'ailleurs ne fut positive.

A priori la réaction argentaffine ne pouvait être concluante du fait de la couleur naturelle du pigment. Nous avons cependant pratiqué cette coloration selon la technique de P. Masson avec virage par le réactif de Cazal et si nous n'avons noté aucune modification de teinte de l'hémozoïne nous ne pouvons malgré tout dire que cette réaction fut négative.

Si la mise en évidence du fer a été tentée par de nombreux auteurs tous n'ont pas été également heureux dans leurs recherches. Pour R.H. Rigdon, « le pigment palustre ne donne pas les réactions du fer ». Pour Morrisson et Anderson, « la réaction du bleu de Prusse est négative » mais « après une période d'emmagasinage, en certains points, le pigment donnerait une réaction microchimique positive avec la méthode de Gomori ». Enfin, Brown, en 1911, décrivit plusieurs techniques visant à démasquer le fer de l'hémozoïne.

Devant l'échec subi par tous les auteurs qui utilisèrent la technique de Perls nous avons employé pour nos premières recherches la méthode de Turnbull et nous avons eu la chance dès la première

coupe de voir les grains de pigment se colorer en bleu intense. Nous devons malheureusement ajouter que sur une dizaine de coupes colorées suivant cette technique et dans les mêmes conditions, trois seulement se sont montrées positives. Telle que nous l'avons pratiquée cette méthode comporte un premier temps qui est la réduction du fer ferrique en fer ferreux par le sulfure d'ammonium concentré. Cette réduction se fait normalement en une heure mais pour obtenir des colorations plus franches nous avons pu prolonger cette action plus longtemps sans noter la moindre altération du pigment. Or, nous avons vu que le sulfure d'ammonium est un solvant de l'hémozoïne et sur certaines coupes, en effet, nous avons pu assister à sa disparition en moins de vingt minutes. Mais ça n'est pas là la seule cause d'échec de cette méthode puisqu'il nous est arrivé de voir le pigment résister plus de cinq heures à l'action du sulfure d'ammonium sans que pour cela la réaction se soit révélée par la suite positive. Il fut facile d'éliminer une différence de technique et nous devons rechercher l'explication au niveau du pigment lui-même.

La première hypothèse qui vient à l'esprit est qu'il se produirait dans certains cas et temporairement une adsorption infinitésimale d'hémosidérine sur le pigment et ainsi le fer décelé par le Turnbull ne serait pas celui de l'hémozoïne mais celui de l'hémosidérine. Or, le fait que la réaction de Perls soit négative infirme cette hypothèse. Il nous faut donc admettre que le fer de l'hématine peut se trouver masqué au cours de l'évolution du pigment à moins que celui-ci ne perde réellement son fer au cours de sa dégradation.

Les deux biopsies qui nous donnèrent les réactions les plus nettes furent toutes deux pratiquées cinq jours après un accès. L'une de ces biopsies concernait un sujet pour lequel la persistance de troubles fonctionnels hépatiques inexpliqués par les tests biologiques usuels fit poser successivement l'indication d'une deuxième ponction un mois et demi après, puis d'une troisième ponction six mois après l'accès. Sur la deuxième biopsie le pigment nous donna encore une réaction positive quoique moins nette avec le Turnbull, quant au pigment de la troisième ponction il ne réagit pas du tout à cette coloration. D'une façon plus générale nous pouvons dire que chaque fois que nous avons fait un Turnbull sur une biopsie qui avait été pratiquée plus de six mois après un accès, chaque fois cette réaction s'est révélée négative. Par contre, il

est très difficile de dire au bout de combien de temps d'emmagasinement le pigment ne donne plus cette réaction du fer. D'après ce que nous venons de voir, il semblerait que ce laps de temps se situe autour de 1 mois 1/2. En réalité, le Turnbull put être négatif sur des biopsies pratiquées un mois, voire même vingt jours après un accès. Dans ces cas, où d'ailleurs la surcharge pigmentaire était peut-être moins importante, il n'est pas interdit d'invoquer un catabolisme plus rapide du pigment. Nous remarquerons au passage que ces constatations sont en contradiction avec ce qu'avaient observé Morrisson et Anderson pour lesquels la réaction de Gomori deviendrait positive « après un certain temps d'emmagasinement ».

La technique de Turnbull comportant, dans un premier temps, une réduction du fer ferrique en fer ferreux, il était impossible de dire si le fer décelé était ferrique et avait subi la réduction par le sulfure d'ammonium ou s'il était primitivement ferreux. Toutes les colorations de Perls que nous avons pratiquées par la suite, qu'il s'agisse de Perls directs ou après démasquage par l'alcool sulfurique à 6 %, se sont révélées négatives. On pouvait donc admettre que le fer se trouvait primitivement à l'état ferreux. Nous avons alors eu l'idée, peut-être un peu simpliste, de transformer ce fer ferreux en ferrique par un oxydant tel que l'eau oxygénée pendant 24 à 48 heures, puis de pratiquer une coloration de Perls. Comme nous l'espérions, le pigment se colora en bleu ; précisons bien cependant que cette réaction ne fut positive que sur les coupes pour lesquelles le Turnbull avait été déjà positif. Nous avons eu par la suite connaissance d'un article de Brown paru en 1911 où cet auteur préconisait déjà l'emploi de cette technique pour le démasquage du fer des dérivés de l'hémoglobine tels que l'hémine et l'hématine.

Une dernière contre-épreuve restait à faire, à savoir la coloration de Turnbull sans réduction préalable par le sulfure d'ammonium ; or, toutes nos tentatives dans ce domaine restèrent infructueuses.

Il ne nous est donc pas possible de dire sous quelle forme se présente le fer de l'hémozoïne et il est sans doute plus sage de parler de démasquage plutôt que d'oxydation du fer par l'eau oxygénée.

Brown préconisa d'autres méthodes pour le démasquage du fer, telles que la décoloration du pigment par la KOH à 0,2 % suivie

d'une coloration de Perls : Hunter et Sheedy préconisèrent également l'emploi de  $\text{NO}^3\text{H}$ . En réalité, ces différentes techniques ne nous ont pas donné de meilleurs résultats que ceux que nous avons obtenus avec  $\text{H}^2\text{O}^2$ .

En conclusion, cette étude histo-chimique nous a montré que le pigment palustre est un pigment particulier différent des autres pigments connus, tels que mélanines, hémossidérine, bilirubine, etc., et que sa nature est certainement très proche de celle de l'hématine. Les méthodes physico-chimiques et biologiques vont d'ailleurs nous le confirmer.

#### D) Etude physico-chimique.

L'importance de ces travaux tient non seulement au fait qu'ils sont venus confirmer de façon formelle la nature hématinique du pigment malarique seulement soupçonnée par les histo-chimistes, mais tient surtout au fait qu'ils furent menés de façon parallèle sur le pigment tissulaire et sur un pigment parasitaire décrit depuis fort longtemps, désigné également sous le nom d'hémozoïne et dont ils ont montré également la nature hématinique.

Les travaux de Carbone, Brown, Warasi et Rocchi, relatifs au pigment tissulaire portèrent sur un pigment isolé de la rate de paludéens morts au cours d'un accès pernicieux, alors que Devine, Fulton et Rimington isolèrent le pigment parasitaire du sang de *Macacus rhesus* ou de celui de gallinacés, soit en extrayant le pigment des parasites endo-érythrocytaires, soit en isolant le pigment circulant à l'état libre dans le sang.

##### a) Analyse élémentaire.

Pour que les chiffres donnés par l'analyse élémentaire soient significatifs il faut que celle-ci soit réalisée sur un corps chimiquement pur ; or, la purification du pigment malarique est une opération très délicate : l'hématine est une substance qui donne facilement des combinaisons d'addition et des impuretés protéiques viennent fréquemment souiller les préparations. Aussi, les résultats de Warasi qui utilisait pour l'isolement du pigment une méthode d'adsorption non rigoureuse qu'il reconnaissait d'ailleurs lui-même comme étant très empirique, sont-ils pour le moins discutables. D'après ses travaux le pigment palustre contiendrait 51 % de C,

7,6 % d'H, 13,5 % d'N, 22,5 % d'O, et 2,9 % de Fe ; cette formule brute étant différente de celle de l'hématine donnée par Kuster, Warasi eut le tort de croire qu'il avait isolé le pigment à l'état pur et d'en conclure que « l'hémozoïne se rapprochait davantage d'une mélanine ferrugineuse que de l'hématine ».

En 1942, Devine et Fulton, reprenant les travaux de Warasi, devaient montrer à quel point est difficile la purification du pigment malarique. Si ce pigment est de l'hématine pure il doit contenir 8,9 % de fer ; or, même après précipitation fractionnée par les alcalis et digestion enzymatique des impuretés protéiques, Devine et Fulton ne trouvèrent pas un taux de fer supérieur à 1,96 %, ce taux correspondant à une préparation ne renfermant que 22 % d'hématine.

Dans ces conditions, l'analyse élémentaire perd évidemment une partie de sa valeur mais si elle ne permet pas de déterminer la nature chimique exacte du pigment malarique elle a au moins l'intérêt de montrer d'une part que ce pigment contient du fer et d'autre part qu'il ne renferme aucune trace de chlore, ce qui, d'ores et déjà nous permet d'éliminer l'hypothèse selon laquelle le pigment palustre serait constitué par le chlorhydrate d'hématine ou hémine.

### b) Etude spectroscopique.

Les méthodes spectroscopiques ne laissent subsister aucun doute sur la nature hématinique du pigment de la malaria. Déjà en 1891 Carbone reconnaissait, en effet, l'identité des spectres d'absorption de l'hémozoïne et de l'hématine mais le véritable problème était de savoir s'il s'agissait d'hématine pure, d'une combinaison de l'hématine avec une autre substance ou s'il s'agissait d'un métabolite de l'hématine tel que la deutero ou la méso-hématine. Ce problème est difficile à résoudre car il importe pour cela de travailler sur un pigment très pur et non altéré ; or, nous avons vu que l'hématine, substance très réactive, se combine facilement et le fait que presque chaque solvant modifie son spectre d'absorption rend compte de certaines contradictions à son sujet (Bénard, Gajdos et Mlle Tissier, 1949).

Si la plupart des auteurs et en particulier Carbone (1891), Sinton et Ghosh (1934), Rocchi (1936), Devine et Fulton (1942)

pensent que le pigment malarique est de l'hématine pure, Brown (1911) n'ose l'affirmer et quelques auteurs s'opposent même à cette théorie. Ainsi Morrisson, en 1942, constata que les courbes spectrophotométriques obtenues à partir du pigment palustre et de l'hématine en solution dans l'acétone acide présentaient seulement « un aspect général similaire mais non une identité absolue ». Heilmeyer, en 1943, nota également que les spectres d'absorption des deux pigments ne sont pas exactement superposables lorsqu'on les étudie de façon minutieuse et pour lui le pigment malarique représenterait une combinaison de l'hématine et d'une substance azotée de poids moléculaire élevé. En réalité, si l'on se souvient des difficultés rencontrées pour obtenir le pigment à l'état pur il semble plus probable que la protéine d'Heilmeyer ne soit en fait qu'une impureté. D'ailleurs, en 1947, Rimington et Fulton devaient le démontrer en réussissant à isoler par dialyse un pigment qui n'était plus souillé par aucune substance protéique : en effet, le spectre de ce pigment n'était pas modifié par addition d'hydrosulfite de Na ( $\text{Na}^2\text{S}_2\text{O}_4$ ) qui, en réduisant le fer ferrique de l'hématine en fer ferreux, aurait dû faire apparaître dans le vert les deux bandes caractéristiques d'un hémochromogène, si la préparation pigmentaire avait contenu la moindre trace de substance azotée. Avec un tel pigment Rimington, Fulton, et Sheinman purent mettre alors en évidence la correspondance étroite de son spectre d'absorption avec celui de l'hématine, montrant d'autre part la ressemblance de la porphyrine dérivée de ce pigment avec l'hématoporphyrine et non avec la méso- ou la deutéro-porphyrine ; ils pouvaient donc conclure leur travail en disant que l'hémozoïne est de l'hématine pure dans laquelle les groupements vinyles sont restés intacts.

### c) Hémine, hémochromogène pyridinique, méthémoglobine.

Une autre preuve de la nature hématinique du pigment palustre nous est fournie par les travaux de Sinton et Ghosh (1934) et Devine et Fulton (1942) qui préparèrent à partir du pigment malarique aussi bien qu'à partir de l'hématine des produits caractéristiques tels que hémine, hémochromogène pyridinique, méthémoglobine. En vérité, le pigment malarique ne donne pas naissance à ces produits s'il a été préalablement traité par les alcalis.

C'est d'ailleurs cette sensibilité de l'hématine aux alcalis reconnue par Fisher et Schneller en 1923, confirmée en 1943 par Keilin qui incita Rimington, Fulton et Sheinman à mettre au point une technique de préparation du pigment malarique excluant l'emploi de solvants alcalins et basée sur la solubilité de l'hématine dans les phénols.

— Le chlorhydrate d'hématine ou hémine cristallise très facilement pour donner des cristaux de Teichmann. Les belles reproductions de Rimington et Fulton montrent que les cristaux obtenus en traitant le pigment malarique par ClH sont semblables à ceux de l'hémine ordinaire, ces deux produits présentant d'ailleurs un spectre identique.

— L'hémochromogène pyridinique obtenu à partir de l'hémozoïne ne diffère pas de celui que l'on prépare à partir de l'hématine lequel, par contre, comme l'a montré Drabkin en 1942, est différent spectroscopiquement du mésohémochromogène, ce qui vient confirmer les résultats de Rimington et Fulton relatifs à la deutéro et à la mésohématine.

— Methémoglobine. Les oxydants transforment l'hémoglobine (Fe ++ ) en methémoglobine (Fe +++ ). Cette methémoglobine peut également être obtenue en combinant l'hématine avec une globine non dénaturée préparée par exemple à partir de l'hémoglobine de bœuf. Dans cette dernière expérience l'hématine peut être remplacée par l'hémozoïne et l'on obtient une methémoglobine ayant tous les caractères de la précédente.

### E) Méthodes biologiques.

Si le pigment palustre est bien de nature hématinique, on doit pouvoir le faire apparaître chez l'animal par injections d'hématine ; or, non seulement les méthodes biologiques vont nous confirmer la nature hématinique de l'hémozoïne mais elles vont aussi nous éclairer sur son métabolisme dans l'organisme. En 1911, Brown, après injection intra-veineuse de ferrihémate chez le lapin, notait l'apparition dans les tissus d'un pigment noir très lent à disparaître. Une étude plus récente a été faite chez le chien et chez le singe par Anderson, Morrisson, et Williams, en 1942. Ces auteurs constatèrent que les injections intra-veineuses d'hématine provoquaient « une accumulation de pigment dans les cellules réticulo-endothéliales et des lésions identiques à celles que l'on

voit dans la malaria ». Comme le pigment palustre le pigment décrit par Anderson était noir et ne donnait pas les réactions colorées du fer alors que cet élément pouvait être mis en évidence par micro-incinération.

L'hématine introduite dans le courant circulatoire se combine avec une albumine pour former la méthémalbumine. Cette combinaison a été découverte indépendamment par Heilmeyer en 1932 et par Fairley et Bromfield en 1934. L'hématine présente dans le sérum donne, en effet, un spectre particulier différent de celui de l'hématine alcaline injectée et proche de celui de la méthémoglobine; c'est pourquoi ces auteurs avaient tout d'abord désigné cette combinaison sous le nom de pseudo-méthémoglobine. Par la suite, Fairley (1938) ayant réalisé sa synthèse à partir d'hématine alcaline et de sérum sanguin et ayant montré que seule la fraction albuminique intervenait appela ce corps méthémalbumine. Or, précisément cette méthémalbuminémie a été observée par Fairley et Bromfield en 1934 dans le plasma de paludéens.

L'hématine est éliminée par le foie et par le rein.

— Ainsi que l'ont démontré MM. H. Bénard, Gajdos, Polonovski et Mlle Tissier la copule azotée de la méthémalbumine a une grande importance puisque grâce à elle l'oxydation de l'hématine en bilirubine devient possible. En recueillant chez le chien chloralosé la bile cholédocienne de demi-heure en demi-heure avant et après injection intra-veineuse d'hématine, ces auteurs ont pu constater, en effet, une augmentation indiscutable de l'élimination des pigments biliaires. Cette augmentation devenant considérable quand la quantité d'hématine injectée atteint 10 mmg/kg. Les observations de ces auteurs rejoignent celles de Brugsch (1911) et celles de Pass, Schwartz et Walson (1945).

— Quant à l'élimination rénale, très minime pour Michel et Harris (1940) elle serait nulle pour Anderson, Morrisson et Williams (1942) qui constatèrent que l'injection intra-veineuse de 10 à 72 mmg d'hématine par 100 cc. de sang n'est pas suivie de l'élimination du pigment dans les urines. Ce point fut d'ailleurs confirmé par Bénard et Polonovski. La méthémalbumine ne passe pas non plus dans les urines, par contre, on retrouve dans celles-ci après un accès palustre ou après injection intra-veineuse d'hématine une augmentation des porphyrines.

## F) Conclusion : genèse et destinée du pigment palustre.

Les expériences de Christofers et Fulton (1938) ont montré que l'hémoglobine est l'aliment dont se nourrit l'hématozoaire ; à vrai dire le parasite n'utilise que la portion protéique de l'hémoglobine accumulant le groupement prosthétique sous forme de pigment noir que les travaux de Devine et Fulton ont montré être de l'hématine.

Au moment où le globule rouge parasité éclate, cette hématine et l'hémoglobine non métabolisée par le parasite sont libérées dans la circulation générale.

Une petite quantité d'hémoglobine est excrétée directement dans l'urine (Fairley, 1940) ; une plus grande quantité est fixée par le système réticulo-endothélial pour donner de la bilirubine et de l'hémosidérine ; enfin, une quantité très minime est à l'origine de la méthémalbuminémie (hématinémie des anciens auteurs) que l'on observe en clinique toutes les fois qu'il y a une lyse importante de globules rouges (ictère hémolytique par exemple).

L'hématine d'origine parasitaire donne également de la méthémalbumine ; on peut alors se demander pourquoi on ne retrouve pas de pigment hématinique dans tous les états s'accompagnant de méthémalbuminémie ; le paludisme étant, en effet, la seule affection où l'on note à la fois la présence de méthémalbumine dans le sang et une surcharge pigmentaire des tissus. L'observation que nous avons rapportée de M. Cu... G. (p. 16) illustre assez bien ceci : les biopsies hépatiques nous ont montré : avant l'accès, c'est-à-dire au moment où ce sujet présentait une anémie de type biermérien, une surcharge très importante des cellules hépatiques en hémosidérine, mais l'absence totale de pigment noir dans les cellules de Kupffer ; après l'accès palustre : une surcharge assez discrète en hémosidérine mais surtout la présence de petits grains de pigment malarique dans les cellules de Kupffer. Cette constatation bien que non étayée par des dosages de méthémalbumine sérique nous a amené à formuler l'hypothèse suivante : la méthémalbumine permettant la dégradation de l'hématine jusqu'au stade de la bilirubine, la formation de méthémalbumine peut donc être considérée comme une véritable fonction de détoxication. Mais les possibilités de cette fonction sont limitées et au-dessus

d'un certain seuil elle devient insuffisante, le taux de méthémalbumine ne s'élève plus et l'hématine circule alors librement dans le sang. Cette hématine libre, reprise par les cellules réticulo-endothéliales, est à l'origine du pigment malarique. Or, seul le paludisme réalise une libération d'hématine dans le sang, suffisante pour déborder la fonction de détoxication et réaliser la pigmentation tissulaire, ce qui explique qu'en définitive ce pigment soit spécifique de cette affection. Il est également possible que ce mécanisme se trouve favorisé par une plus grande stabilité de l'hématine pigmentaire du fait de sa libération sous forme de granules et non à l'état moléculaire ; enfin, il convient de faire une place au pigment résultant de la phagocytose parasitaire par les cellules réticulo-endothéliales.

La destinée du pigment malarique est mal connue, peut-être est-il oxydé sur place en bilirubine, ou bien est-il transformé en porphyrine par élimination du fer, de toute façon il est lent à disparaître.

---



## ASSOCIATION DES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES

---

Au terme de cette étude analytique nous tâcherons de montrer maintenant comment s'associent ces lésions élémentaires pour réaliser les différents aspects histologiques que peut revêtir le foie palustre. Nous envisagerons successivement son aspect chez le colonial, dans le paludisme autochtone et enfin chez l'Africain.

Parmi les 95 ponctions que nous avons pratiquées chez des Européens impaludés hors d'Europe nous en éliminerons tout de suite 10 qui ne présentaient qu'une stéatose plus ou moins importante avec ou sans sclérose mais sans signes histologiques permettant de suspecter le paludisme. Dans tous ces cas il s'agissait d'éthyliques certains qui n'avaient pas présenté d'accès palustre depuis au moins un an, parfois davantage ; dans un seul cas le dernier accès ne remontait qu'à trois mois.

20 biopsies montraient un foie histologiquement normal : 19 d'entre elles avaient été pratiquées plus de douze mois voire plusieurs années après le dernier accès palustre ; une seule avait été effectuée seulement deux mois après un accès.

Dans 47 cas nous avons noté la présence de pigment malarique dans les cellules de Kupffer, associé d'ailleurs à une hyperplasie kupfférienne ; 2 biopsies montraient également une stéatose qui était respectivement de l'ordre de 10 et 30 %.

Enfin, dans 18 cas cette hyperplasie était le seul signe histologique permettant de suspecter le paludisme ; 5 de ces ponctions présentaient en outre une stéatose.

La seule biopsie que nous avons eu à examiner concernant un paludisme autochtone présentait un aspect histologique tout à fait comparable à celui des Européens rapatriés de zone d'endé-

mie palustre : hyperplasie kupfférienne et pigment étaient exactement du même type.

Parmi les 8 Africains, originaires de pays d'hyperendémicité à falciparum et dont nous avons eu à examiner les ponctions hépatiques, 4 présentaient des schizontes dans le sang périphérique la veille ou le jour même de la biopsie, 2 d'entre eux seulement présentaient du pigment malarique dans le système kupfférien, un troisième ne montrait qu'une importante hyperplasie kupfférienne, enfin le dernier ne présentait aucun signe permettant seulement de penser au paludisme. Les quatre autres ponctions ne montraient pas la moindre trace de pigment palustre, l'hyperplasie kupfférienne y était généralement très importante, mais dans tous ces cas l'existence d'une schistosomose associée ne permettait pas de dire dans quelle mesure le paludisme était responsable de cette lésion.

Nous avons déjà vu, à propos de chacune d'elles, que la surcharge pigmentaire et l'hyperplasie kupfférienne pouvaient s'observer à des degrés très variables. Nous préciserons maintenant que toutes les associations sont possibles entre elles : une hyperplasie kupfférienne très importante, par exemple, pouvant ne s'accompagner que d'une discrète pigmentation et inversement la présence de volumineuses mottes d'hémozoïne n'impliquant pas forcément l'existence d'une hyperplasie kupfférienne très marquée.

---

## LES FORMES EXO-ÉRYTHROCYTAIRES

---

On savait depuis longtemps sans toutefois pouvoir l'expliquer que le paludisme de première invasion présente une incubation de 7 à 10 jours pendant laquelle on ignorait le sort des sporozoïtes inoculés par l'anophèle.

On n'avait pas manqué de noter également qu'en malariathérapie la méthode anglaise qui utilise un broyat de glandes salivaires de moustiques infectés, demande une période d'incubation avant l'apparition du premier accès alors que la méthode française qui utilise le sang de paludéens contenant des schizontes, déclenche un accès immédiat, on pouvait donc déjà penser que sporozoïtes et schizontes n'ont pas le même sort.

En 1934, Boyd montra que le sang de sujets inoculés avec des sporozoïtes de *Pl. vivax* n'était infectant qu'au bout de neuf jours. A la même époque, Missiroli notait que pendant la période d'incubation suivant l'injection de sporozoïtes les broyats d'organes tels que le foie des oiseaux sur lesquels il travaillait étaient infectieux alors que le sang ne l'était pas. La question se posait donc de savoir si la notion, déjà établie pour une famille voisine d'hématozoaires, celles des *Hæmoproteidæ*, suivant laquelle une partie du cycle schizogonique s'effectuerait dans les cellules réticulo-endothéliales, était également applicable à l'hématozoaire du paludisme.

Les premières recherches furent entreprises dans le paludisme aviaire et en 1934 Raffaele découvrait dans le foie, la rate et la moelle osseuse d'oiseaux inoculés par *Pl. elongatum*, des parasites apigmentés de 20 à 30  $\mu$  de diamètre, à protoplasme bleu et multinucléés qu'il désigna sous le nom de « corps bleus » ou « histiozoaires ». Toute une série de travaux vinrent d'ailleurs con-

firmier ces données. La notion de stade post-sporozoïtique, pré-érythrocytaire, était née.

En 1948, Shortt et Garnham observèrent dans le foie du singe *Macacus rhesus* inoculé avec des sporozoïtes de *Pl. cynomolgi* et sacrifié sept jours après cette inoculation, des éléments plasmodiaux de 30  $\mu$  de diamètre à protoplasme bleu et contenant un grand nombre de noyaux (200 à 800) colorés en rouge.

Chez l'homme, Raffaele, en 1938-1940, Coudert, en 1942, et quelques auteurs découvraient des formes parasitaires apigmentées dans la moelle osseuse de paludéens latents.

Enfin, en 1948, Shortt et Garnham retrouvèrent par ponction-biopsie hépatique chez des paralytiques généraux traités par malariathérapie et expérimentalement chez des volontaires, des masses plasmodiales semblables à celles qu'ils avaient décrites chez le singe. Bien que ces derniers travaux n'aient pas encore été confirmés, bien que la localisation de ces formes parasitaires, parenchymateuse pour Shortt, kupfférienne pour Raffaele, soit encore le sujet de discussions, l'existence de formes exo-érythrocytaires paraît certaine.

Nous ne pouvions donc terminer cette étude du foie palustre sans avoir été tenté de rechercher ces éléments parasitaires. Malheureusement nous étions loin des conditions expérimentales dans lesquelles avaient opéré jusque-là la plupart des auteurs, tant chez l'homme que chez l'animal. Non seulement nous étions limités par l'exiguïté des fragments mais surtout le choix des biopsies s'avérait aléatoire.

Nous avons choisi 13 biopsies intéressant des Africains et des Européens et nous avons pratiqué sur chacune d'elles un certain nombre de coupes en série. L'une de ces biopsies cependant avait été pratiquée dans des conditions plus favorables : il s'agissait de la deuxième ponction effectuée chez M. Cu... dont nous avons rapporté précédemment l'observation et dont nous rappellerons simplement qu'elle avait été effectuée deux mois avant un accès et près de deux ans après le dernier accès ; nous étions donc en droit de penser que nous nous trouvions dans la phase de latence au cours de laquelle seules subsistent les formes exo-érythrocytaires. Sur cette seule ponction nous avons fait plus de 100 coupes en série.

A part quelques essais de coloration avec une solution potassique de bleu de méthylène à 1 % toutes nos coupes ont été colorées suivant la technique de Mc Namara modifiée par Shortt qui est une coloration de Giemsa avec différenciation par la résine de colophane en solution dans l'acétone.

Sur quelques-unes de ces coupes, nous avons observé des cellules hépatiques, mais surtout des cellules de Kupffer, bourrées de petits grains rouges, ayant environ  $1\ \mu$  de diamètre, et régulièrement disposés à l'intérieur de ces cellules. Il ne s'agissait donc pas de formations plasmodiales comparables à celles décrites par Raffaele et par Shortt, mais leur aspect évoquant celui d'éléments parasitaires, nous avons pensé pouvoir les signaler sans toutefois oser les interpréter.

---



## ÉVOLUTION ET INTERPRÉTATION DES LÉSIONS

---

Après cette étude des lésions élémentaires et de leur association, nous envisagerons maintenant leur évolution, puis leur interprétation et leur confrontation avec les données cliniques et les examens de laboratoire.

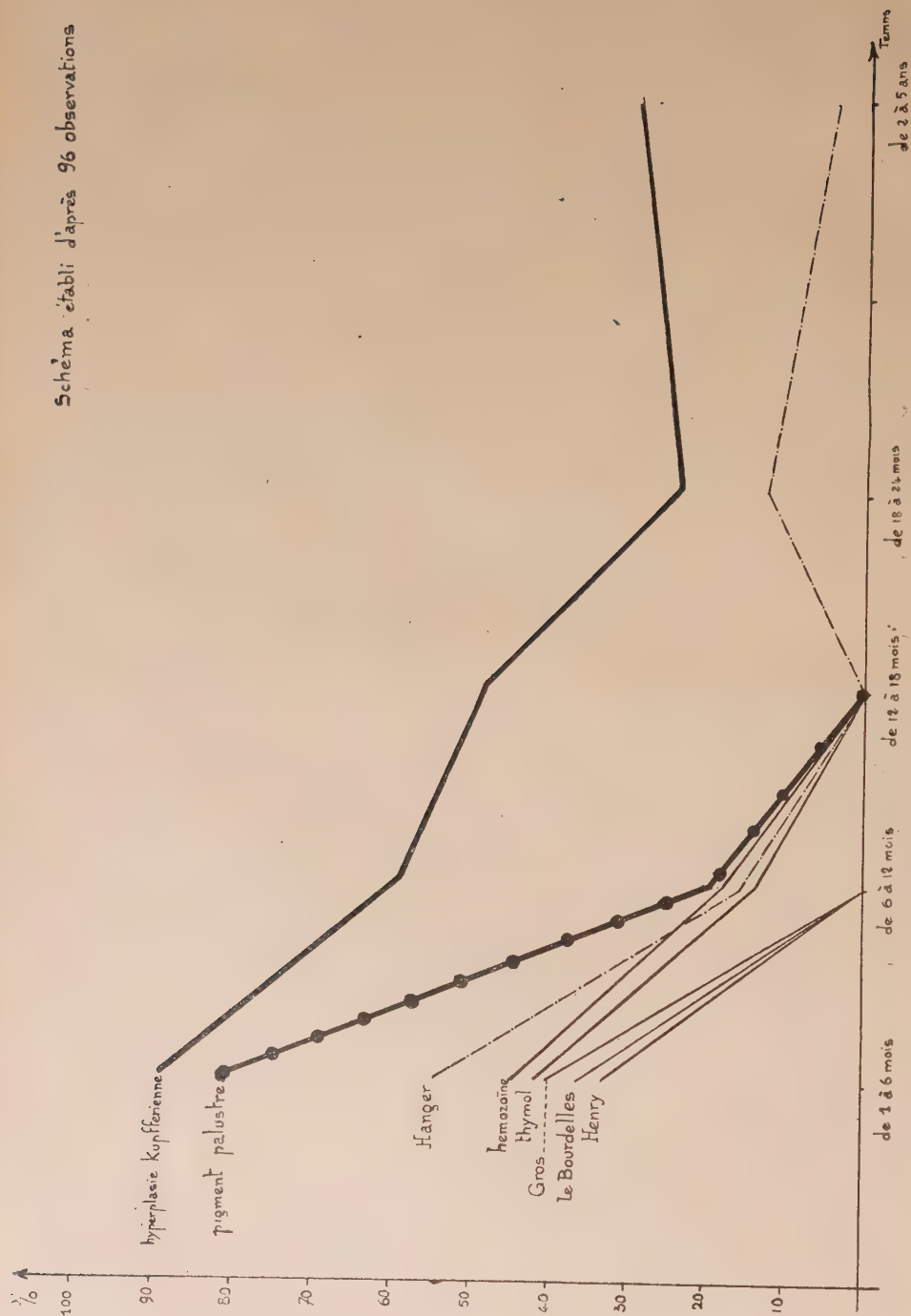
### ÉVOLUTION DES LÉSIONS

Nous envisagerons successivement l'évolution des lésions palustres chez l'Européen et chez l'Africain.

#### Chez l'Européen.

Parmi les 96 ponctions que nous avons effectuées chez des Européens impaludés, 33 ont été pratiquées de 3 à 30 jours après un accès. Nous rappellerons à ce sujet que nous n'avons tenu compte que des accès palustres authentiques, c'est-à-dire confirmés par un examen parasitologique. Sur ces 33 biopsies, d'après les comptes rendus histologiques, 27 présentaient une surcharge du système kupfférien en hémozoïne. La fréquence avec laquelle cette lésion avait été observée, nous amena à penser qu'il devait s'agir en réalité d'une règle absolue et nous incita à revoir les 6 ponctions, pour lesquelles la présence de pigment palustre n'avait pas été mentionnée.

En nous livrant à un examen minutieux, à un fort grossissement ( $\times 400$ ) nous avons, en effet, pu retrouver du pigment malarique sur chacune d'elles. Ce dépôt était parfois très discret, en granules fins et rares et dans ces cas il n'était pas étonnant que



Pigmentation, Hyperplasie Kufiferienne, Sérologies hépatique et palustre

étudiées en fonction du temps écoulé entre la ponction-biopsie et le dernier accès

leur présence nous ait échappé à une époque où notre attention n'était pas spécialement attirée sur ce point.

Le nombre relativement élevé de ponctions-biopsies sur lequel nous nous basons nous autorise, pensons-nous, à énoncer comme une règle **cette constance de l'hémozoïne sur les ponctions hépatiques pratiquées au décours d'un accès palustre authentique.**

On conçoit dès lors la valeur diagnostique que peut présenter dans ces cas la ponction-biopsie hépatique, soit qu'elle permette de faire le diagnostic rétrospectif d'un accès fébrile chez un sujet de retour de zone d'endémie palustre, soit qu'elle permette au contraire de rectifier un diagnostic en écartant l'étiologie palustre.

Par souci d'exactitude cependant nous rapporterons l'observation d'un paludéen authentique qui présenta au cours de son hospitalisation trois accès fébriles à 39° à un jour d'intervalle et chez lequel une ponction-biopsie pratiquée entre le deuxième et le troisième clochers thermiques ne montra aucune trace de pigment palustre. Or, des recherches d'hématozoaires ayant été effectuées au cours des trois accès fébriles, seul l'examen pratiqué lors du dernier accès, c'est-à-dire après la ponction-biopsie, montra la présence de schizontes de *Pl. vivax* dans le sang. Deux interprétations pouvaient alors être données : la première étant que les deux premiers clochers fébriles étaient sans rapport avec le paludisme, c'est du moins ce que voudrait la règle que nous venons d'énoncer, la seconde étant que la ponction-biopsie avait été pratiquée trop près de l'accès fébrile pour que les cellules de Kupffer aient eu le temps de se charger en hémozoïne, ce qui indiquerait simplement la nécessité, d'ailleurs bien concevable, d'un certain délai entre l'accès et la pigmentation tissulaire.

Nous avons déjà signalé l'opposition qui existe entre la constance du « tatouage » des organes de paludéens morts au cours d'un accès pernicieux et la fréquence toute relative avec laquelle nous avons observé cette pigmentation sur les biopsies pratiquées à distance d'un accès.

Si l'on envisage seulement les biopsies effectuées de 1 à 6 mois après un accès on ne retrouve déjà plus le pigment que dans 81,5 % des cas ; les ponctions pratiquées de 6 à 12 mois après un accès ne renferment plus de pigment que dans la proportion de 20 %, enfin parmi celles pratiquées entre 12 et 18 mois aucune ne présente de pigment (fig. 5).

Ainsi une autre notion se dégage : le pigment ne persiste pas indéfiniment dans le foie et cette disparition se fait plus ou moins rapidement suivant les cas. Les sujets qui conservèrent le plus longtemps leur pigment ayant toujours été ceux qui à l'origine présentaient la surcharge la plus importante, il semble bien que la rapidité d'élimination dépende essentiellement de la quantité de pigment. Quoi qu'il en soit, il semble que l'on puisse admettre que dix-huit mois après un accès il ne persiste plus de pigment. Ajoutons d'ailleurs que cette limitation risque plus de pécher par excès que par défaut, étant donné qu'entre leur dernier accès confirmé et la ponction-biopsie nos sujets ont pu faire des accès palustres frustes, passés inaperçus ou plus ou moins masqués par la thérapeutique et ont pu recharger ainsi leur système kupfférien en hémozoïne.

C'est pourquoi nous avons pensé nous rapprocher davantage de la réalité en reclassant nos observations d'après le temps écoulé entre le retour de zone d'endémie palustre et la ponction-biopsie. Dans ces conditions, nous avons pu constater que le pigment diminuait progressivement à mesure que l'on s'éloignait de la date du rapatriement pour disparaître complètement sur les ponctions pratiquées de 18 à 24 mois après la dernière impaludation possible. Cette limite d'ailleurs correspond parfaitement à la loi des 18 mois à 2 ans, formulée par Rieux, selon laquelle le paludisme cesserait d'évoluer au delà de 2 ans, sur laquelle a insisté Blanc à plusieurs reprises, et qui se dégage de l'étude de R. Schwartz, M.-M. Mansuy et W.-C. John (1950), de la thèse de J.-P. Digoutte et de la publication de MM. F. Benazet, R. Sohier, J.-P. Digoutte et P. Sassot. Nous n'insisterons donc pas sur l'intérêt diagnostique et l'incidence médico-légale d'une telle observation.

Bien que, pour tirer cette conclusion, nous ne nous soyons pas basés sur l'observation suivie de mêmes malades, mais sur l'ensemble de nos ponctions, leur nombre relativement élevé nous autorise, pensons-nous, à formuler cette règle.

Ces différentes constatations nous conduisent tout naturellement à admettre que la charge des cellules de Kupffer en hémozoïne se fait au moment de l'accès, confirmant ainsi ce que nous avançons précédemment au sujet de l'origine du pigment malarique. Cette déduction, rappelons-le, nous fut confirmée par l'observation de M. Cu... chez lequel nous avons assisté, sur un foie ne

présentant pas de lésions palustres, à l'apparition de pigment malarique à la suite d'un accès de reviviscence.

Bien que l'hyperplasie kupfférienne ne soit pas spécifique du paludisme elle fait suffisamment partie de l'aspect histologique du foie palustre pour mériter d'être étudiée à son tour sous le même angle que nous venons de le faire pour le pigment.

Dans les jours et les semaines qui suivent l'accès, l'hyperplasie kupfférienne, du fait même qu'elle accompagne la présence de pigment s'observe dans 100 % des cas bien qu'elle soit d'importance très variable. Par la suite, sa fréquence diminue assez régulièrement, mais pourtant moins brusquement que ne le fait le pigment ; ceci peut tenir évidemment au fait qu'elle est réellement plus lente à se résorber, mais tient certainement aussi à l'interférence d'autres facteurs étiologiques. Deux ans après l'accès elle s'observe encore dans 25 % des cas et se maintient ainsi pendant des années aux alentours de ce taux (fig. 5). Étudiée par rapport au temps écoulé entre le retour de zone d'endémie palustre et la ponction-biopsie, l'hyperplasie kupfférienne s'observe au bout de deux ans dans une proportion de cas encore plus importante.

Nos observations, au delà de deux ans ne sont pas suffisamment nombreuses pour nous permettre de conclure. Mais à notre avis, cette lésion est trop peu spécifique pour que chez ces sujets, polyparasités pour la plupart, nous puissions mettre cette hyperplasie kupfférienne sur le compte du paludisme seul et, après deux ans, sa persistance ne peut être rattachée à cette affection. Lorsque nous avons suivi des paludéens par plusieurs ponctions-biopsies, nous avons assisté à une régression relativement rapide de l'hyperplasie kupfférienne.

### Chez l'Africain.

Le nombre relativement restreint de ponctions pratiquées chez le Noir ne nous permet pas de nous étendre aussi longuement ; trois faits cependant ont retenu notre attention.

Nous avons déjà signalé que parmi nos 8 indigènes 4 avaient été ponctionnés alors que le jour même ou la veille il avait été trouvé des hématozoaires dans le sang périphérique. Or, sur ces quatre biopsies deux seulement présentaient du pigment malarique dans les cellules de Kupffer. Ce fait, qui ne manqua pas de

nous ébranler, pouvait en réalité recevoir deux explications : la première étant que les ponctions avaient été pratiquées trop près de la découverte des hématozoaires dans le sang pour que le système réticulo-endothélial ait eu le temps de se charger en hémozoïne, la deuxième faisant appel à la différence de terrain et aux différences cliniques, immunologiques et évolutives qui séparent le paludisme chez l'Africain et chez l'Européen. Il est à noter d'ailleurs que Laffargue et Ferrand, étudiant le paludisme de rechute chez le Musulman, avaient déjà fait la même constatation.

Nous avons écrit précédemment que la charge des cellules de Kupffer en hémozoïne se faisait au moment des accès; or, nous savons que l'indigène adulte ne présente pas d'accès fébriles rythmés comme le font les Européens, ce qui nous permet de préciser que seul compte le parasitisme endoglobulaire qu'il soit accompagné ou non de manifestations cliniques apparentes ; la présence de pigment étant néanmoins dans les deux cas un critère d'évolution récente du paludisme.

L'hyperplasie kupfférienne nous a généralement paru plus importante, mais plus encore chez l'Africain que chez l'Européen, il était difficile de fixer la part de responsabilité qui incombait au paludisme, paludisme et schistosomose notamment existant à l'état endémique dans ces régions.

## INTERPRÉTATION DES LÉSIONS

Le foie palustre, envisagé dans les jours ou les semaines suivant un accès, a un aspect histologique caractéristique, sur la constance duquel nous venons d'insister et basé sur la présence de pigment. Mais cette constance n'exclut pas les nuances et nous avons vu également que pigmentation et hyperplasie kupfférienne pouvaient s'observer à des degrés très variables. Comment expliquer ces nuances ? C'est ce que nous allons entreprendre maintenant à la lumière des anamnestiques, de la clinique et des examens de laboratoire. Nous envisagerons ensuite dans quelle mesure ces nuances histologiques peuvent expliquer l'hépatomégalie observée dans certains cas. Enfin, nous confronterons l'évo-

lution des lésions et les résultats des réactions sérologiques hépatiques et palustres.

### **I. — Surcharge pigmentaire et parasitisme.**

Le pigment parasitaire et le pigment fixé par le système réticulo-endothélial étant un seul et même pigment, il est logique de penser que l'importance de la charge du système kupfférien en hémozoïne dépend, directement de l'intensité du parasitisme endoglobulaire. Cette notion étant trop complexe nous avons tenté de vérifier indirectement l'hypothèse de cette corrélation en envisageant successivement l'importance de la surcharge pigmentaire en fonction des modalités cliniques (répétition des accès et gravité des manifestations) traduisant dans une certaine mesure le degré du parasitisme, puis en fonction des différents facteurs qui conditionnent celui-ci.

#### **1° Répétition des accès.**

Le rythme des accès apparaît, en effet, comme devant être lié, au moins partiellement, à l'importance du parasitisme, que l'on envisage l'Européen transplanté en zone d'endémie ou que l'on considère le jeune indigène.

En fait, il nous a été très difficile de vérifier cette corrélation parmi nos Européens et ceci pour plusieurs raisons : tout d'abord, le rythme des accès inconstamment rapporté dans les observations ne put être précisé dans un nombre de cas suffisamment important pour être significatif et d'autre part, ne pouvant considérer que nos malades n'ont présenté que les seuls accès confirmés par examen parasitologique nous devons nous fier essentiellement aux dires des malades, c'est-à-dire qu'en admettant leur bonne foi il restait encore une certaine marge d'erreur.

Pour pallier cette carence, nous avons pensé pouvoir utiliser une dizaine d'observations \* concernant de jeunes indigènes originaires de zones d'hyperendémie palustre de la région d'Abidjan. Ces observations comprenaient deux ponctions-biopsies et sept fragments nécropsiques provenant d'enfants hospitalisés pour des affections diverses et dans un cas pour un accès palustre pernicieux. Dans tous les cas nous avons trouvé du pigment palustre,

\* Ces préparations nous ont été aimablement communiquées par le Médecin-Capitaine des T.C. P. DULAC, que nous tenons à remercier ici.

généralement en grande abondance, sous forme de mottes et de grains dans les cellules de Kupffer et les espaces portes et parfois en quantité considérable. Cette pigmentation intense appelait évidemment la comparaison avec la discrète surcharge, voire l'absence de pigment que nous avons notées chez les indigènes adolescents ou adultes dont nous avons rapporté précédemment les biopsies. Or, l'on sait que chez l'indigène, non seulement les manifestations cliniques palustres s'atténuent chez le grand enfant et l'adulte du fait de l'acquisition d'une certaine prémunition, mais les parasites mêmes deviennent plus rares dans le sang. Il semble donc que l'on puisse voir là une preuve de la réalité d'une relation entre l'importance de la pigmentation et la répétition des manifestations cliniques.

Enfin, nous nous sommes tournés vers l'expérimentation, faisant appel en particulier aux travaux de Taliaferro et Cannon (1936), Rigdon (1945) et Ferdinando, Oddo et Bruno-Smiraglio (1951) qui opérèrent respectivement sur le singe, le canard et la poule. Tous ces auteurs ont observé chez l'animal la même modification du pigment au cours de l'évolution de l'affection. Pendant la période aiguë le pigment se présente sous forme de fins granules séparés qui ultérieurement, du fait de leur nombre croissant, tendraient plus ou moins à s'agglomérer avant de constituer des masses compactes, sans structure ; à ce stade, selon Ferdinando, Oddo et Bruno-Smiraglio, la présence de grains à côté des masses de pigment, au cours du paludisme « chronique » traduirait la persistance de l'infection endo-érythrocytaire. Or, l'on sait que, chez les animaux, l'infection palustre même produite par une inoculation unique, au lieu de s'éteindre spontanément comme chez l'homme, même soumis à de multiples réinfestations, évolue au contraire vers la répétition des accès et la mort.

D'après les différents aspects, sous lesquels se présente habituellement le pigment palustre au cours de l'évolution de cette affection, on peut avancer l'hypothèse suivante : un accès isolé ne ferait apparaître dans les cellules réticulo-endothéliales que de petits grains séparés et peu nombreux de pigment ; la répétition assez rapprochée des accès aboutirait à la formation d'amas de granules qui ultérieurement tendraient à se fusionner pour former des mottes plus ou moins volumineuses ; la présence de petits grains isolés à côté de ces masses de pigment témoignerait alors simplement d'un accès récent.

## 2° Gravité des manifestations cliniques.

Nos observations ne montrent pas de corrélation entre la gravité des manifestations cliniques et l'importance de la surcharge pigmentaire. En effet, si dans la majorité des cas nous n'avons observé qu'une pigmentation de moyenne importance en rapport avec l'habituelle bénignité des manifestations cliniques et si au cours de deux manifestations graves (paludisme viscéral évolutif et bilieuse hémoglobinurique) nous avons trouvé une pigmentation plus importante, celle-ci au contraire fut parfois très marquée chez des sujets qui n'avaient présenté qu'un accès bénin, enfin rappelons que cette pigmentation existe chez l'indigène adulte sans s'accompagner d'aucune traduction clinique.

Il est cependant bien évident que, si gravité clinique et pigmentation ne sont pas **liées**, une forme sévère peut **s'accompagner** d'une pigmentation importante dans la mesure où elle s'accompagne elle-même d'un parasitisme important ou prolongé.

## 3° Durée du séjour.

L'exemple des indigènes nous a déjà montré la différence de pigmentation existant entre l'enfant et l'adulte, c'est-à-dire en définitive en fonction du temps passé en zone d'endémie, cette différence s'expliquant par l'immunité acquise par ces sujets. Il nous semble que dès l'âge de 8 ans la surcharge pigmentaire du foie apparaissait déjà plus discrète, mais cette constatation demanderait à être confirmée sur un plus grand nombre d'examen.

Nous basant sur l'augmentation de la pigmentation chez le tout jeune indigène, pigmentation qui, nous l'avons vu, diminue ensuite chez l'adolescent pour disparaître pratiquement chez l'adulte, nous avons pensé voir chez l'Européen, n'ayant séjourné que de un à quatre ans en zone d'endémie, s'accroître le degré du parasitisme et donc de la pigmentation, avec la durée du séjour. En réalité, non seulement nous n'avons pas constaté que la pigmentation était proportionnelle au temps passé en zone d'endémie, mais encore nous devons signaler que la présence de pigment fut notée beaucoup plus fréquemment chez les sujets n'ayant effectué qu'un séjour d'un an, que chez ceux ayant passé deux ou trois ans en pays d'endémie. A ceci, plusieurs explications sont possibles : tout d'abord il est probable que parmi les sujets dont le

séjour ne dépasse pas un an il y a une plus forte proportion de rapatriés sanitaires, donc en particulier de sujets rapatriés pour paludisme, d'autre part, il est possible que la chimio-prophylaxie soit moins régulièrement suivie au début qu'en fin de séjour ; il n'en reste pas moins à vérifier si cette diminution de la surcharge en hémotozoïne ne traduit pas, chez l'Européen, comme chez l'indigène, même pendant un séjour relativement court de trois à quatre ans, l'apparition d'une certaine prémunition se traduisant par une diminution du parasitisme. Cette prémunition serait donc d'installation plus rapide chez l'Européen que chez l'indigène, pour des raisons que nous ignorons et difficiles à apprécier du fait de l'intervention de la chimio-prophylaxie.

#### 4° Variété d'hématozoaire.

D'après le nombre encore peu important de biopsies sur lequel se basaient MM. F. Benazet, J. Chastel et R. Sohier en 1953, il avait semblé à ces auteurs, sous toutes réserves d'ailleurs, qu'il existait une relation entre le degré de pigmentation et la variété d'hématozoaire.

En réalité, cette opinion, déjà réfutée par Laffargue et Ferland, ne semble pas pouvoir être maintenue. En effet, si, avec *Pl. vivax* le pigment s'est présenté à nous le plus souvent sous forme de petits grains isolés, nous avons pu également noter avec ce type de *Plasmodium* la présence de mottes assez volumineuses et inversement si nous avons observé les masses de pigment les plus importantes avec *Pl. falciparum*, chez l'Africain infesté pourtant par ce type d'hématozoaire, le pigment s'est toujours présenté à nous sous forme de fins granules.

Il est vraisemblable que la variété d'hématozoaire n'intervient pas dans l'importance de la pigmentation du moins directement mais seulement dans la mesure où la densité parasitaire peut être liée à la variété d'hématozoaire.

#### 5° Degré d'infestation.

Avec ce chapitre, nous abordons maintenant l'un des facteurs les plus importants dont dépende le degré du parasitisme. Malheureusement, parmi nos Européens cette notion n'a pu être précisée dans un nombre de cas suffisamment important pour que nous puissions en tirer des conclusions formelles, ce qui d'ailleurs est d'autant plus regrettable que les quelques renseignements que

nous avons eus semblaient bien indiquer l'existence d'une relation entre le degré d'infestation et l'importance de la surcharge pigmentaire. Nous avons pu, par exemple, voir revenir des sujets après un séjour en Indochine dans les régions des hauts plateaux (zones d'hyperendémie à *falciparum*) avec un foie véritablement « truffé » de pigment palustre, alors que ceux ayant séjourné dans le delta présentaient généralement peu de pigment.

Tous les indigènes dont nous avons examiné le foie étaient originaires de zones d'hyperendémie.

Enfin, nous ne pouvions comparer indigènes et Européens du fait de l'interférence chez ces derniers d'un autre facteur également très important : l'existence d'une chimio-prophylaxie.

### 6° Chimio-prophylaxie.

Il s'est toujours avéré très difficile de se faire une idée exacte de la régularité de cette prophylaxie d'après l'interrogatoire des malades, ceux-ci étant le plus souvent amenés pour des raisons diverses à exagérer ou à minimiser le sérieux avec lequel ils s'y sont soumis. Il semble simplement qu'elle fut, d'une façon générale, irrégulière, et que, dans la majorité des cas, elle fut arrêtée dès le retour en France.

L'imprécision de ces données, à laquelle s'ajoutait encore l'emploi de médications différentes suivant les cas, ne nous permettait pas de tirer de conclusions, mais nous pouvions retenir l'existence d'une certaine chimio-prophylaxie chez l'Européen. Dès lors il nous était possible d'opposer la pigmentation généralement discrète de leur foie avec l'énorme surcharge que nous avons notée chez le jeune indigène non soumis lui à cette chimio-prophylaxie, même irrégulière.

Ainsi, il semble bien ressortir de l'ensemble de cette étude que la relation qui nous avait paru logique entre l'intensité de la pigmentation et l'importance du parasitisme, soit réelle.

## II. — Histologie et hépatomégalie.

Bien que du point de vue diagnostic l'hépatomégalie soit moins importante que la splénomégalie, elle fait suffisamment partie du tableau clinique du paludisme pour que nous ayons tenté de préciser les relations existant entre hépatomégalie et lésions histologiques.

Précisons tout d'abord que nous n'avons retenu que les hépatomégalias atteignant au moins un travers de doigt, élimination faite de toute ptose, mais que cette hépatomégalie pouvait être beaucoup plus importante, n'atteignant cependant qu'exceptionnellement l'ombilic (il s'agissait dans ces cas d'indigènes).

Dans ces conditions, nous avons relevé chez nos paludéens une hépatomégalie dans la proportion de 60 % des cas qui se répartissaient de la façon suivante :

— 5 % étaient en relation avec une stéatose atteignant de 10 à 40 % des cellules et pouvant par conséquent parfaitement l'expliquer et étaient donc sans rapport avec le paludisme.

— dans 38 % des cas elle était à rapporter à une hyperplasie kupfférienne dont l'étiologie palustre pouvait être affirmée dans la grande majorité des cas sur la présence d'hémozoïne dans les cellules de Kupffer.

— enfin, 14 % des paludéens présentaient une hépatomégalie que l'histologie était incapable d'expliquer.

Parmi les 40 % de paludéens ne présentant pas d'hépatomégalie, 21 %, soit la moitié, présentaient une hyperplasie kupfférienne, souvent discrète, mais parfois importante ; cette discordance paraît au moins aussi difficile à expliquer que celle des hépatomégalias sans signes histologiques évidents.

### III. — Histologie et sérologie.

Nous passerons assez rapidement sur ce point qui a fait déjà l'objet de nombreux travaux, que nos résultats ne font que confirmer (F. Benazet, R. Sohier, M. Plauchu, Cl. Loisy et J. Chastel).

Les tests sérologiques hépatiques que nous avons utilisés sont ceux de Mac Lagan, Hanger et Gros considérés comme des tests d'atteinte hépatique mésenchymateuse ou parenchymateuse (Gros). Ces réactions généralement positives au moment de l'accès et dans les jours qui suivent se négativent plus ou moins rapidement, en quelques semaines ou quelques mois ; il est à remarquer que le test de Gros (parenchyme) est le premier à se négativer. Précisons d'autre part que le crochet tardif présenté sur nos

courbes (fig. 5) par le test de Hanger est dû vraisemblablement à la présence dans cette catégorie de sujets ponctionnés de 18 à 24 mois après le dernier accès palustre, d'une certaine proportion de paludéens éthyliques. L'éthyl et non le paludisme devant être considéré comme responsable de la positivité du test. Nous y avons insisté par ailleurs (F. Benazet, R. Sohier, M. Plauchu, Cl. Loisy, J. Chastel).

Les réactions sérologiques palustres, hémozoïne, Le Bourdellès et Henry, plus spécifiques du paludisme, sont plus constamment positives en période fébrile, mais se négativent plus rapidement, la réaction de l'hémozoïne se négativant la dernière.

Il existe donc un parallélisme certain entre l'histologie et les réactions sérologiques mais il est de courte durée étant donné la brièveté de la positivité des réactions sérologiques.

---



## CONCLUSIONS

---

I. — L'étude des lésions histologiques du foie au cours et surtout au décours du paludisme n'a pas qu'un intérêt doctrinal, elle peut fournir des données utiles d'ordre diagnostique, prophylactique, thérapeutique et médico-légal.

II. — L'histo-pathologie du foie palustre n'était connue jusqu'aux récentes années que par l'examen de pièces d'autopsie.

III. — L'examen histologique des fragments de parenchyme hépatique, recueillis par ponction-biopsie, ayant permis des investigations à divers stades d'infections paludéennes non mortelles, nous avons procédé à une étude ayant porté essentiellement sur des Européens atteints de paludisme après un séjour en zone d'endémie et rapatriés en France et avons confronté nos observations avec celles, d'ailleurs très peu nombreuses, publiées à ce jour.

IV. — Il nous a été possible de préciser la nature des lésions accompagnant les manifestations aiguës du paludisme dit de reviviscence et les modifications histologiques pouvant être décelées plus ou moins longtemps après elles.

V. — Ainsi ont pu être mises en évidence, la discrétion des lésions parenchymateuses, les réactions mésenchymateuses plus ou moins importantes et surtout l'apparition, dans les cellules de Kupffer, de pigment palustre, dont la nature hématinique peut être avancée avec certitude.

VI. — Si l'on recherche avec soin ce pigment et si l'on exige pour l'identifier certains critères, on est amené à admettre, du

moins d'après nos observations, que sa présence est constante au décours immédiat d'un accès, et qu'elle permet d'affirmer l'existence actuelle ou antérieure d'une infection palustre avec parasitisme érythrocytaire, qu'elle ait donné lieu ou non à des atteintes cliniquement décelables. Mais l'absence de pigment ne permet pas d'écarter le rôle de l'hématozoaire dans le déterminisme de certaines manifestations morbides chez des paludéens, car les délais nécessaires pour la disparition du pigment retenu dans le foie varient notablement d'un sujet à l'autre, en fonction de divers facteurs; nous ne l'avons cependant jamais retrouvé au delà de 18 mois après le dernier accès palustre.

VII. — La confrontation des données fournies par l'examen histologique du foie et celles concernant la variété d'hématozoaire en cause et l'importance du parasitisme (répétition des accès, durée du séjour en zone d'endémie, importance de l'infestation, chimio-prophylaxie) ne permet pas actuellement d'établir des rapports précis. Cependant, en dehors de la mise en évidence de l'hématozoaire, la présence de pigment palustre semble apporter la preuve la plus sûre et la plus durable d'une infection paludéenne et permet d'apprécier, dans une certaine mesure, l'importance du parasitisme.

Le Doyen,  
H. HERMANN.

Le Président de la Thèse,  
J.-F. MARTIN.

Vu et permis d'imprimer :  
Lyon, le 1<sup>er</sup> Décembre 1954.

Pour le Recteur et par délégation :  
Le Vice-Président du Conseil de l'Université,  
H. HERMANN.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

- ANDERSON (W.A.D.), DEMPSIE (B.), MORRISSON (Ph.D.). — Role of parasite pigment (ferrihemic acid) in the production of lesions in malaria. Arch. Path., 1942, **33** : 677.
- ANDERSON (W.A.D.), MORRISSON (D.B.), WILLIAMS (E.F.). — Arch. Path., 1940, **29** : 725.
- ANDERSON (W.A.D.), DEMPSIE (B.), MORRISSON (Ph.D.), WILLIAMS (E.F.). — Altérations pathologiques suivant les injections de « ferri-hémate » (hématine) chez le chien. Arch. Path., 1942, **33** : 589.
- ANDREWS (W.H.H.). — Liver lesions in malaria. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1948, **41** : 699-702.
- ASCOLI (M.). — Nuove vedutta sulla malaria. Romè, 1946.
- ASH (J.E.), SPITZ (S.). — Pathologie des maladies tropicales. Saunders, éd., Philadelphie, 1945.
- AUBRY (G.), POITIER (A.). — La pathologie générale du paludisme ; considérations cliniques et pathogéniques. Algérie Méd., 1952, **56** : 277-302.
- BÉNARD (H.). — Hémoglobine et pigments apparentés. Paris, Masson, 1949.
- BÉNARD (H.), GAJDOS, POLONOVSKI et Mlle TISSIER. — Presse méd., 1948, p. 37.
- C. R. Soc. Biol., 1946, **140** : 51.
- BENAZET (F.), CHASTEL (J.), SOHIER (R.). — Aspects histologiques du foie chez les Européens impaludés (d'après ponctions-biopsies). Sem. Hôp. Paris (Arch. Anat. Path.), 1953, **29** : 58-61.
- BENAZET (F.), SOHIER (R.), PLAUCHU (M.), LOISY (Cl.), CHASTEL (J.). — Recherches histologiques sur l'étiologie et la pathogénie du gros foie colonial. Rev. int. Hépat., 1953, **3** : 799-839.
- BENAZET (F.), SOHIER (R.), DIGOUTTE (J.-P.), SASSOT (P.). — Critères diagnostiques de la réalité et de l'évolutivité du paludisme chez les Européens rapatriés de zones d'endémie palustre (incidences médico-légales). Soc. Path. Exot., Séance du 13 octobre 1954. A paraître dans Bull. Soc. Path. Exot.
- BENHAMOU (Ed.), LAFFARGUE (P.), DUMAZER (R.), GARDEL (J.). — La maladie de Banti et les syndromes voisins. Ann. Méd., 1949, n° 4, p. 376.

- BERTRAND-FONTAINE (Mme M.), FAUDERT, SCHNEIDER, HARTMANN.  
— Atteinte hépatique au cours du paludisme. Soc. Méd. Hôp. Paris,  
14 octobre 1949.
- BLANC et LANGUILLON. — A propos des formes exo-érythrocytaires de  
l'hématozoaire de Laveran. Méd. Trop., 1949, **9**, n° 3, 336.
- BLANC (F.) et SIGUIER. — Guide clinique et thérapeutique à l'usage des  
médecins des troupes coloniales d'Extrême-Orient. S.I.L.I., Saïgon,  
2<sup>e</sup> édition, 1948.
- BOSCARDI (F.), TAMBURELLO (S.M.). — Malaria liver as predisposing  
factor in epidemis hepatitis. Policlinico. sez. med., 1948, **55** : 119-  
124.
- BOYD (F.). — Series of papers in induced malaria. Amer. J. trop. Med.,  
1945, 15.
- BROWN (W.H.). — Arch. int. Méd., 1913, **12** : 315.
- BROWN (W.H.). — J. exp. Méd. :  
1911, **13** : 290. Le pigment malarique, sa nature, et son mode de  
production.  
1911, **13** : 477. L'intérêt de l'eau oxygénée pour la détermination  
microchimique du fer.  
1911, **14** : 612. Relation entre l'hématine et la formation d'un pig-  
ment pathologique.  
1912, **15** : 579. Le pigment malarique (hématine) comme facteur de  
production des accès palustres.  
1913, **18** : 96. Le pigment malarique (hématine) comme facteur  
déterminant de la formule sanguine dans la malaria.
- CARBONE (C.). — G. Accad. Med. Torino. 1891, séries iii, XXXIX, 901.
- CARREGA (C.F.), CASAFFOUSTH., BRAGE (D.). — Disorder of pigmen-  
tary metabolism in early stages of cholecystic lithiasis of chronic  
malaria need for establishing lithiasic index in hemolyzing processus  
of prolonged torpid form. Dia. Med., septembre 1946, **18** : 1379-  
1384.
- CAZAL (P.). — La ponction-biopsie du foie. Vigot, éd., 1949, Paris.
- CHASTEL (J.). — Thèse, Lyon, 1952.
- CHAUFFARD et CASTAIGNE. — Lésions expérimentales du foie d'origine  
splénique. Arch. Méd. Exp., mai 1901.
- CLARK (H.C.), TOMLINSON (W.J.) (traité de Marc. F. BOYD). — Anato-  
mie pathologique de la malaria. Malar., 1949, **2** : 874-903.
- COUDERT. — Thèse, Lyon, 1942.
- DEADERICK (W.H.). — Pratical study of malaria. Saunders, éd., Philadel-  
phie, 1909.
- DELLAGRAMMATICA (M.D.). — Involvement of liver in malaria and result-  
ing blood changes. Arch. Mal. appar. dig., avril 1950, **39** : 441-454.

- DEMPSE (B.), MORRISON (F.W.), ANDERSON (W.A.D.). — Studies on hematin metabolism in dogs. *J. Biol. Chem.*, 1940, **133** : LXX.
- DEVINE (J.) et FULTON (J.D.). — *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1941, **35** : 15.  
— *Ann. trop. Med. Parasit.*, 1942, **36** : 167.
- DIGOUTTE (J.-P.). — Thèse, Lyon, 1953.
- DUESBERG (R.). — *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 1934, **174** : 305.
- DUMOLLARD, AUBRY (G.) et SARROUY. — Splénopathies cirrhogènes et paludisme chronique. *Ann. Méd.*, 1935, **38** : 479-492.  
— Considérations sur la pathogénie générale du paludisme. Congrès d'Alger, 1930.
- EVEN (R.). — Les cirrhoses pigmentaires du foie. Thèse, Paris, 1932.
- EWING (J.). — *J. exp. Méd.*, 1905, **6** : 119-180.
- FAIRLEY (N.H.). — *Nature (London)* :  
1937, **130** : 558.  
1937, **139** : 31.  
1937, **139** : 588.  
1937, **139** : 1016.  
1938, **142** : 1156.
- FAIRLEY (N.H.). — *Brit. J. exp. Path.*, 1940, **21** : 231-242.  
— The fate of extracorporeal circulating haemoglobine. *Brit. med. J.*, 1940, **2** : 213-217.
- FAIRLEY (N.H.), BROMFIELD (R.J.). — *Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1934, **28** : 307. - 1937, **31** : 139.
- FERDINANDO (G.), ODDO e C. BRUNO-SMIRAGLIA. — La persistenza dell'infezione da *P. gallinaceum*. Pigmento melanico, parassiti endo ed esoeitrocitici. *Riv. Parassit.*, 1951, vol. XII, n° 4, 215-226.
- FIESSINGER (N.), GAJDOS. — La réticulose hépatique d'origine splénique. *Ann. Anat. Path. Méd. Chir.*, 1943, 141.
- FRAGA (G.). — Le foie dans le paludisme chronique. *Rev. Méd.*, 1913, 816.
- FREDERICKS (M.G.), HOFFBAUER (F.W.). — Study of hepatic function in therapeutic malaria. *J. Amer. med. Ass.*, 1945, **128** : 495-499.
- GARNHAM (P.C.C.). — Exoerythrocytic schizogony in *P. Kochi*. A preliminary note. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg.*, 1947, **40** : 719-722.
- GERAUDEL. — Etude sur la cirrhose paludique. Thèse, Paris, 1902.
- GERONTOL (J.). — Cytochemical studies of age pigments in human heart. 5 octobre 1950.
- GHOSH (B.N.), SINTON (J.A.). — Studies on malarial pigment (hemozoin) part. II. The reactions of hemozoin to test for iron. *Rec. Malar. Serv. India.*, 1934, **4** : 43, ou *Biol. Abstr.*, 1935, n° 14, 232.

- GREAVES (A.V.). — Conceptions modernes de la pathologie et de l'anatomie pathologique du paludisme. *Canad. Med. Ass. J.*, 1946, **6** : 568-573.
- HEILMEYER (L.). — Spectrophotometry in medicine. A. Hilger, London, 1943.
- HUFF (C.G.). — Exoerythrocytic stages of malarial parasites. *Amer. J. trop. Med.*, 1948, **28**, n° 4.
- HUFF (C.G.), BLOOM. — A malarial parasite infecting all blood and blood-forming cells of birds. *J. Infect. Dis.*, 1935, **57** : 315-336.
- HUNTER (R.C. Jr.), SHEEDY (J.A.). — Liver biopsy in malaria. *U.S. Armed. Forces Med. J.*, 1952, **3** : 1603-1614.
- KEAN (B.H.) & SMITH (J.A.). — Décès dus au paludisme estivo-automnal. Compte rendu de 100 autopsies. *Amer. J. trop. Med.*, 1944, **24** : 317.
- KEILIN (J.). — *Nature* (London), 1944, **154** : 120.
- KELSCH & KIENER. — Affections paludéennes du foie. *Arch. Phys.*, 1879, 388.
- KERN (R.A.) & NORRIS (R.F.). — Liver involvement in malaria. *U.S. Naval. Med. Bull.*, 1944, **43** : 847-858.
- KLEEBERG (J.) & BIRNBAUM (D.). — Studies on liver damage in acute malaria. *Trans. Roy. Soc. trop. Med. Hyg. London*, 1948, **41**, n° 4, 555-566.
- KLOTZ. — Necrosis of the liver in malaria. *Amer. J. trop. Med.*, 1929, vol. IX, n° 4, 241-248.
- LABBÉ. — Le foie des paludéens. *Bull. Acad. Méd.*, 1918.
- LAFFARGUE (P.) & FERRAND (B.). — Etude du foie paludéen par ponctions-biopsies. *Sem. Hôp. Paris (Arch. Anat. Path.)*, 1953, **29** : 61-67.
- LAFFARGUE (P.) et Mme MOSSINI-MONTEPELLIER. — Anatomie pathologique du paludisme. *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 1952, **7** : 1.
- LEBON, FAHEGOULE & EISENHEHT. — Les cirrhoses non alcooliques du musulman Nord-Africain. *Path. Méd.*, 1952, n° 72, p. 1528.
- LEDERER (E.). — Biochemistry of natural pigments. *Ann. Rev. Biochem.*, 1948, **17** : 495-520.
- LE GENISSEL. — Contribution à l'étude du foie palustre. Thèse, Alger, 1926.
- LEMAIRE & PORTIER (A.). — Le foie des paludéens. *Algérie Méd.*, 1938, 241-248.
- LEVI-VALENSI & MONTEPELLIER (J.). — Le système réticulo-endothélial dans le paludisme. *Algérie Méd.*, 1932, 413-418.
- LOISY (Cl.). — Thèse, Lyon, 1951.

- Mc CALLUM (W.). — Notes on the pathological changes in the organs of birds infected with haematozoa. *J. exp. Med.*, 1898, **3** : 103.
- MAEGRAITH (B.G.), ANDREWS (W.H.N.) & GALL (D.). — A hepatic syndrome of wide distribution. *Lancet*, 1947, **2** : 781.
- MAEGRAITH (B.G.). — Pathological processes in malaria. *Trans. roy. Soc. trop. Med.*, 1948, 41.
- Pathological processes in malaria and black-water fever. Blackwell, ed., Oxford, 1948.
- Fifth international congress on malaria and tropical medicine. *J. trop. Med. Hyg.*, 1953, **10** : 232-234.
- MALAMOS. — Malaria und retikulozyten. *Klin. Wochr.*, 1937, n° 25.
- MALLIGAN. — Studies on the reticulo-endothelial system with special reference to malaria. *Indian. J. Med. Res.*, 1929, vol. **16**, n° 4, p. 1099.
- MANDOUL (R.) & PESTRE (A.). — Conceptions actuelles de la pathologie générale des paludismes humains. *Algérie Méd.*, 1952, **56** : 253-276.
- MANOUILIDES & DOULVARIS. — Sur les rapports du paludisme avec la cirrhose. *Asklipios*, 1937.
- MANSON-BAHR (P.H.). — Tropical Diseases. 12<sup>e</sup> édition. Williams & Wilkins Co. Baltimore Md., 1945.
- MARRAI. — Sistema reticulo-endothelial e infezione malaria. *Hematologica*, 1909, **X**, 407-420.
- MASSIAS, NGUYEN-DINH-HAO. — Spléno-hépatites paludéennes à forme de cirrhose atrophique du foie. *Sem. Hôp. Paris*, 1948, n° 77, p. 2457.
- MECKEL. — *Zeitschrift für Psychiatr.*, 1847, **V**, 198.
- MEERSSEMANN (F.). — Malaria liver. *Paris Méd.*, 1948, **38** : 383-386.
- MELENEY & HENRY (E.). — The physiological pathology of malaria. Human malaria. *Am. Ass. for the Adv. of Sci.*, 1941. Washington D.C.
- MICHEL & HARRIS (J.S.). — *J. Lab. clin. Med.*, 1940, **25** : 445.
- MILLOUS (P.). — L'hépatite scléreuse atrophique ascitogène méta-splénomégaly paludéenne. *Paris Méd.*, 1924, 141.
- MONTPELLIER & LEFRANC. — Introduction à l'étude des cirrhoses paludéennes. *Algérie Méd.*, 1932, p. 421.
- MORRISON (D.B.) & ANDERSON (W.A.D.). — *Publ. Hlth. Rep.*, 1942, **57** : 90.
- On the role of parasite pigment in the malaria paroxysm. *Publ. Hlth. Rep.*, 1942, **57** : 161.
- MORRISON (D.B.) & WILLIAMS (E.F. Jr.). — *J. Biol. Chem.*, 1941, **137** : 461.
- PHOCAS (E.). — Le paludisme en tant que facteur étiologique de cirrhose hépatique. Thèse d'agrégation, Athènes, 1937.

PHOTAHIS. — Arch. Schiffs. Tropen. Hygiene, 1929, bd 33.

PLAUCHU (M.), BENAZET (F.), SOHIER (R.), LOISY (Cl.), CHASTEL (J.). — Des données de la ponction-biopsie dans les hépatomégalies de l'Européen ayant séjourné en région tropicale ou subtropicale. Lyon Méd., 1952, **186** : 33-46.

RAFFAELE. — Modern views on the biology of the malaria parasite. Acta Trop., 1936, **3** : 29-40.

— Ricerche sulla fase monogonica primaria dei plasmodidi nell'uomo e negli uccelli. Riv. Malariol., 1937, **16** : 413. - 1940, **19** : 193.

REYNAUD (G.). — Le foie tropical. Rev. Prat. Mal. Pays chauds, 1926, **6** : 6-21.

RIEUX (J.). — Existe-t-il un paludisme chronique chez les paludéens définitivement rapatriés en France ? Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1922, 37, n° 3.

RIGDON (R.H.). — A pathological study of the acute lesions produced by *Pl. lophurae* in young white pekin ducks. Amer. J. trop. Med., 1944, **24** : 371.

— Malaria pigment. Consideration of mechanism of elimination from duck. Amer. J. Clin. Path., 1945, **15** : 489-493.

RIGDON (R.H.) & STRATMAN (T.W.K.). — Amer. J. trop. Med., 1942, **22** : 329.

RIMINGTON (C.) & FULTON (J.D.). — The pigment of the parasites *Pl. knowlesi* and *Pl. gallinaceum*. The Biochemical Journal, 1947, **41** : 619-622.

RIMINGTON (C.). — Brit. med. J., 1942, **1** : 177.

ROCCHI (F.). — Intradermoreazioni e anticorpi verso il pigmento malarico. Riv. Malariol., 1931, fasc. 2, p. 161-182.

SAUNDERS (W.B.). — Textbook of Pathology. Philadelphia, 1945, p. 557.

SCHÄFERS. — Textbook of Physiology. Edinburgh and London, 1898.

SCHUMM (O.). — Münch. Med. Wschr., 1912, a **59** : 2923. - Z. Physiol. Chem., 1912, b **80** : 1.

SCHWARTZ (R.), MANSUY (M.M.) & JOHN (W.C.). — Current concepts of malaria. With a review of liver hundred and ten admissions to veterans Hospital. Arch. Int. Med., 1950, **86** : 837-856.

SHORTT (H.E.), FAIRLEY, COVELL, SHUTE & GARNHAM (P.C.C.). — The preerythrocytic stage of *Pl. falciparum*. Trans. roy. Soc. trop. Med. Hyg., 1951, **44** : 405.

SHORTT (H.E.) & GARNHAM (P.C.C.). — Demonstration of a persisting exoerythrocytic cycle in *Pl. cynomolgi* and its bearing in the production of relapses. Brit. med. J., 1948, **26** : 1225-1228.

— Preerythrocytic development of *Pl. cynomolgi* and *Pl. vivax*. Trans. roy Soc. trop. Med. Hyg., 1948, **41** : 785-795.

- SHORTT (H.E.), GARNHAM (P.C.C.) & COVELL. — The preerythrocytic stage of human malaria *Pl. vivax*. Brit. med. J., 1948, p. 547.
- SHORTT (H.E.), GARNHAM (P.C.C.) & MALAMOS. — The preerythrocytic stage of mammalian malaria. Brit. med. J., 1948, 192.
- SHORTT (H.E.), MENON & SECTHERAMA IYER. — Les formes de *Pl. gallinaceum* présentes pendant la période d'incubation de l'infection. Indian J. med. Res., 1940, **28** : 273.
- SIAGE. — La cirrhose atrophique paludéenne, Thèse, Toulouse, 1938.
- SICAULT & MESSERLIN. — La maladie palustre réticulo-endothéliose parasitaire. Presse méd., 1938, p. 1419-1423.
- L'évolution de la réticulo-endothéliose palustre. Bull. Soc. Path. exot., 1940, 272-279 et 280-287.
- SINTON (J.A.) & GHOSH (B.N.). — Studies of malarial pigment (hemozoin) part. I. Investigations of the action of solvents on hemozoin and the spectroscopical appearances observed in the solutions. Rec. Malar. Serv. India., 1934, **4** : 15. Biol. Abstracts., 1935, **9**, n° 14, 232.
- TALIAFERRO (W.H.) & CANNON (P.R.). — The cellular reactions during primary infections and surinfection of *Pl. brasilianum* in panamaian monkeys. J. Infect. Dis., 1936, **59** : 72.
- TALIAFERRO (W.H.) & MULLIGAN (H.W.). — Histo-pathologie du paludisme. Considérations particulières sur la fonction et l'origine des macrophages dans la défense de l'organisme. Indian med. Res. Mem., 1937, **29** : 1.
- TELCHAROV (L.) et TODOROWA (M.). — Le foie des paludéens. Sem. Hôp. Paris, 1950, **26** : 2072-2075.
- THAYER. — Lectures on the malaria fever. N. York, 1897, p. 240.
- THOMAS (E.), CORCORAN (M.D.), HEGSTROM (G.J.), SAMUEL (M.D.). — Structure du foie dans le paludisme non mortel. Gastroenterology, 1953, vol. 24, n° 1, p. 53-62.
- TRABAUD (J.). — La cirrhose atrophique palustre. Rev. Méd. Franç., 1937, p. 681-690.
- WARASI (W.). — Das malariapigment und seine chemische nature. Arch. Schiffs. Tropen. Hyg., 1927, **9** : 428-431.
-



## TABLE DES MATIÈRES

---

|                                               |    |
|-----------------------------------------------|----|
| INTRODUCTION .....                            | 13 |
| MATÉRIEL D'ÉTUDE ET TECHNIQUE .....           | 15 |
| LES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES .....                | 19 |
| I. — Les lésions parenchymateuses .....       | 19 |
| II. — Les réactions mésenchymateuses .....    | 24 |
| III. — Le pigment malarique .....             | 28 |
| ASSOCIATIONS DES LÉSIONS ÉLÉMENTAIRES .....   | 49 |
| LES FORMES EXO-ÉRYTHROCYTAIRES .....          | 51 |
| ÉVOLUTION ET INTERPRÉTATION DES LÉSIONS ..... | 55 |
| Evolution des lésions .....                   | 55 |
| Interprétation des lésions .....              | 60 |
| CONCLUSIONS .....                             | 69 |
| BIBLIOGRAPHIE .....                           | 71 |

---





